

1/5/1

DIALOG(R)File 352:Derwent WPI

(c) 2001 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

011231405 **Image available**

WPI Acc No: 1997-209308/*199719*

XRAM Acc No: C97-067390

New guanidyl derivs. having Maillard reaction inhibitory activity - are useful for treating e.g. coronary heart failure and kidney diseases, have low toxicity

Patent Assignee: ONO PHARM CO LTD (ONOY)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 9059258	A	19970304	JP 95225989	A	19950811	199719 B

Priority Applications (No Type Date): JP 95225989 A 19950811

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
JP 9059258	A		53	C07D-233/88	

Abstract (Basic): JP 9059258 A

Guanidyl derivs. of formula (I) or their acid salts are new. Z = S, O or NR₂; R₁ = H or 1-4C alkyl; R₁ = H, 1-4C alkyl or 2-5C acyl; A = bond, 1-8C alkylene, 2-8C alkylene having one carbon atom replaced by S or O; D = a gp. of formula (i)-(ii), halo, phenyl or phenyl-1-4C alkyl, 5-7C cycloalkyl or 5-7C cycloalkyl-1-4C alkyl; m = 0 or 1-5; R₃ = H, 1-4C alkyl or 2-5C acyl; R₄ = 1-4C alkyl; p = 0 or 1-2; R₅ = 1-7C alkyl, OR₆; R₆ = H, 1-4C alkyl, 2-5C acyl, phenyl or phenyl-1-4C alkyl; and provided that: (1) in A, S or O does not bind ring E directly; or (2) when D is gp. (i), S or O does not bind to D directly

USE - (I) has Maillard reaction inhibitory activity and/or anti-oxidn. activity, and is effective for treating coronary heart failure, peripheral circulatory disturbance, cerebral vessel disorder, diabetic neurosis, kidney disease, arteriosclerosis, articular sclerosis, cataract, retinitis, atherosclerosis, diabetes, myocardial infarction, inflammation, digestive organs' disease and cancer..

ADVANTAGE - (I) has low toxicity.

Dwg. 0/0

Title Terms: NEW; GUANIDYL; DERIVATIVE; MAILLARD; REACT; INHIBIT; ACTIVE; USEFUL; TREAT; CORONARY; HEART; FAIL; KIDNEY; DISEASE; LOW; TOXIC

Derwent Class: B03

International Patent Class (Main): C07D-233/88

International Patent Class (Additional): A61K-031/415; A61K-031/42;

A61K-031/425; C07D-235/30; C07D-263/48; C07D-263/58; C07D-277/42;

C07D-277/82; C07D-405/06; C07D-405/12; C07D-417/06; C07D-417/12

File Segment: CPI

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平9-59258

(43)公開日 平成9年(1997)3月4日

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 233/88			C 0 7 D 233/88	
235/30			235/30	A
263/48			263/48	
263/58			263/58	
277/42			277/42	
審査請求 未請求 請求項の数 1 F D (全 53 頁) 最終頁に続く				

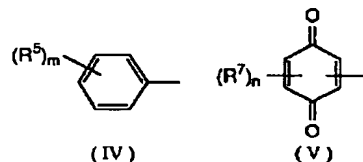
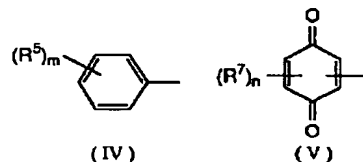
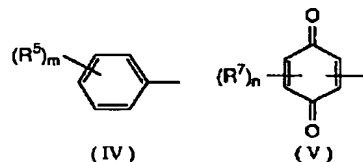
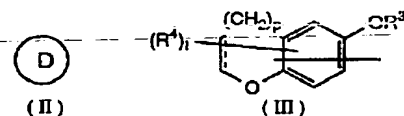
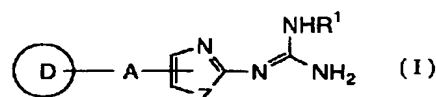
(21)出願番号	特願平7-225989	(71)出願人	000185983 小野薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号
(22)出願日	平成7年(1995)8月11日	(72)発明者	松井 敏明 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業株式会社水無瀬研究所内
		(72)発明者	辰巳 正 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業株式会社水無瀬研究所内
		(72)発明者	大内田 修一 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業株式会社水無瀬研究所内
		(74)代理人	弁理士 大家 邦久

(54)【発明の名称】 グアニシル誘導体

(57)【要約】

【構成】 式 (I) の化合物及びその塩 (式中、Z は S、O、NR² (R²はH、アルキル) ; R¹はH、アルキル、アシル ; Aは単結合、アルキレン等 ; 式 (II) の基は(1) 式(III)の基 (R³はH、アルキル、アシル ; R⁴はアルキル) 、(2)式(IV)の基 (R⁵はアルキル、OR⁶ (R⁶はH、アルキル、アシル等) 、ハロゲン、フェニル、フェニルアルキル) 又はベンゼン環が縮合している前記の環、(3) 式(V) の基 (R⁷はアルキル、フェニル、フェニルアルキル)) 。

【化1】



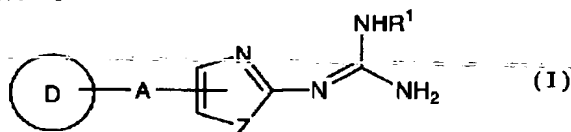
【効果】 式 (I) の化合物はメイラード反応阻害作用及び／又は抗酸化作用を有し、冠動脈性心疾患、末梢循環障害、脳血管障害、糖尿病性神経症、腎症、動脈硬化、関節硬化症、白内障、網膜症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病、心筋梗塞、炎症、消化器疾患、癌等又は過酸化脂質産生が原因となる種々の疾患(動脈硬化、糖尿病、心筋梗塞等)の治療及び／又は予防に有用である。

(2)

【特許請求の範囲】

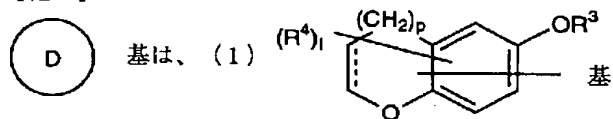
【請求項1】 一般式 (I)

【化1】



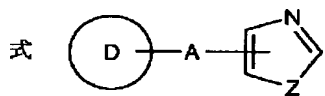
(式中、Zは硫黄原子、酸素原子またはNR² (基中、R²は水素原子またはC1～4のアルキル基を表わす。)を表わし、R¹は水素原子、C1～4のアルキル基またはC2～5のアシル基を表わし、Aは単結合、C1～8のアルキレン基、1個の炭素原子が1個の硫黄原子または酸素原子に置き換わっているC2～8のアルキレン基を表わし、

【化2】



(基中、R³は水素原子、C1～4のアルキル基またはC2～5のアシル基を表わし、lは0または1～10を表わし、R⁴はC1～4のアルキル基を表わし、pは0または1～2を表わす。)、

【化3】



(式中、R⁸はC1～7のアルキル基、フェニル基またはフェニルーC1～4アルキル基、C5～7のシクロアルキル基またはC5～7のシクロアルキルーC1～4アルキル基を表わし、qは0または1～3を表わす。)を表わす。ただし、(i) A中、硫黄原子または酸素原子が

【化6】



に直接、結合することなく、(ii)

【化7】

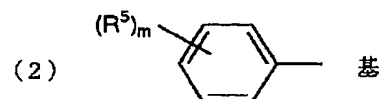


が(1)の場合、A中、硫黄原子または酸素原子が

【化8】

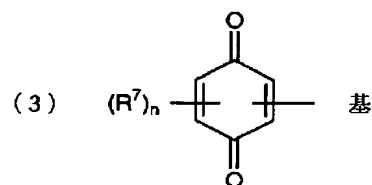


に直接、結合することはない。)で示されるグアニジル誘導体、それらの酸付加塩。



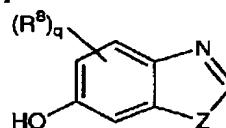
(基中、R⁵はC1～7のアルキル基、OR⁶基(基中、R⁶は水素原子、C1～4のアルキル基、C2～5のアシル基、フェニル基またはフェニルーC1～4アルキル基を表わす。)、ハロゲン原子、フェニル基またはフェニルーC1～4アルキル基、C5～7のシクロアルキル基またはC5～7のシクロアルキルーC1～4アルキル基を表わし、mは0または1～5を表わす。)またはベンゼン環が縮合している上記の環、または

【化4】



(基中、R⁷はC1～7のアルキル基、フェニル基またはフェニルーC1～4アルキル基、C5～7のシクロアルキル基またはC5～7のシクロアルキルーC1～4アルキル基を表わし、nは0または1～3を表わす。)を表わす。また、

【化5】



は、式

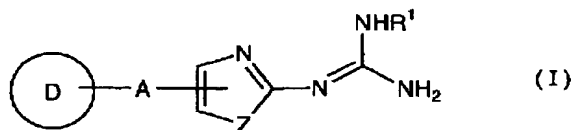
【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は医薬として有用なグアニジル誘導体に関する。さらに詳しく言えば、本発明は

1) 一般式 (I)

【化9】



(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。)で示されるグアニジル誘導体、それらの酸付加塩、

2) それらの製造方法、および

3) それらを有効成分として含有する薬剤に関する。

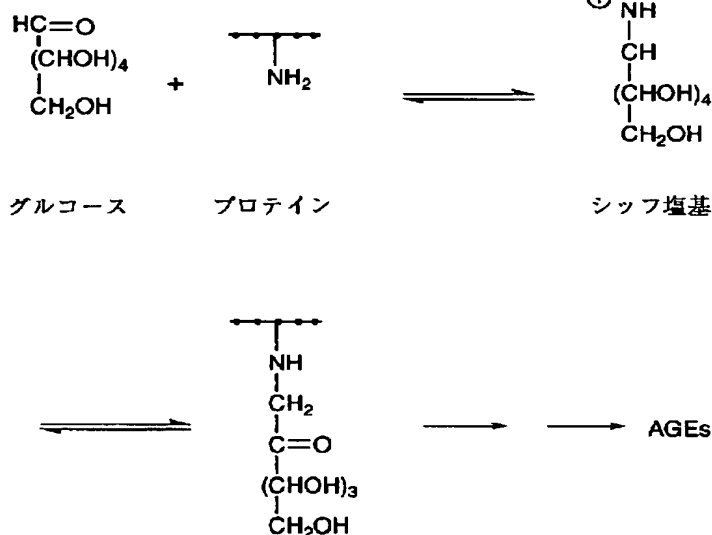
【0002】

【発明の背景】1912年、メイラード (Maillard) は、アミノ酸と還元糖の混合物を加熱すると褐色に着色する現象に注目して報告した [Maillard, L. C., Compt. Rend. Soc. Bio., 72, 599 (1912)]。これはアミノ酸と糖と

(3)

の反応によるものであり、その後この反応が生体内でも起こりうることを示唆した。1968年に至り、ラーバー

(Rahbar) はヘモグロビンの小成分であるHb A1cが糖尿病患者において増加することを報告した[Rahbar, S., Clin. Chim. Acta., 22, 296 (1968)]。後にこのHb A1cの化学構造はβ鎖N末端バリンにグルコースがアマドリ (Amadori) 転位した型で結合していること[Koenig, R. J., Blobstein, S. H., & Cerami, A., J. Biol. Chem., 252, 2992 (1977)]、およびこの反応は非酵素的 (nonenzymatic) に起こること[Stevens, V. J., Vlasara, H., Abati, A., & Cerami, A., J. Biol. Chem., 252, 2998 (1977)] などが明らかにされたことによってメイラード反応が生体内で起こっていることが確認された。



アマドリ転位生成物

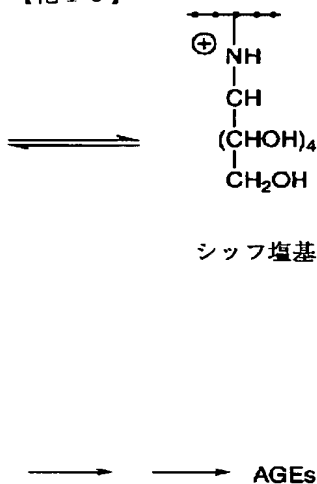
【0005】メイラード反応は健康人においても見られる現象であるが、血糖値が上昇する糖尿病患者や、代謝回転の遅いタンパク質部位において顕著に見られる。例えば、ヘモグロビンでは糖尿病マウスは正常マウスの2.7倍のグリコシル化が起こっており[Monnier, V. M. et al., the Maillard Reaction in Foods and Nutrition, ACS Symposium Series, 215, 432, Am. Chem. Soc., Washington D. C. (1983)]、また血清アルブミンでも糖尿病患者においてはグリコシル化が亢進している[Guthrow, C. E. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. 76, 4258 (1979)]。さらにグリコシル化した血清タンパク質をマウスに繰り返し12週間にわたって静注すると典型的な糖尿病性腎臓障害が現れること[Monnier, V. M. et al., Clin. Endocrinol. Metab., 11, 431 (1982)]が判明している。

【0006】眼球レンズのクリスタリンは、いったん合成されると全く代謝回転しない特殊なタンパク質である。このクリスタリンにおいてグリコシル化が起こる

【0003】メイラード反応は、その初期段階としてまず還元糖とタンパク質のアミノ基がグリコシレーション (glycosylation) を起こし、アマドリ転位生成物を形成することに始まる。これがさらに進行するとタンパク質は架橋重合[この重合物を進行したグリコシル化生成物 (Advanced Glycosylation End products; AGEと略記する。) という。] し、その溶解度が低下し、プロテアーゼの作用を受けにくくなり、やがて蛍光が発生し、褐色に着色してくる。AGE生成のメカニズムは種々提唱されているが、例えばブラウンリー (Brownlee) らによると以下の通りである (Brownlee, M. et al., Science, 232, 1629 (1986))。

【0004】

【化10】



と、立体構造に変化が生じ、分子内SH基に酵素が関与してS-S結合が形成され高分子化することが認められた。ラットの糖尿病生白内障の場合、グルコースとの結合は正常の10倍にも達し、分子内S-S結合も増加する[Monnier, V. M. & Cerami, A. Clin. Endocrinol. Metab., 11, 431 (1982)]。

【0007】クリスタリンのグリコシル化に伴って重合、不溶性化、蛍光発生と黄色～褐色の着色が起こっており、このような変化は加齢によるレンズの変化とよく符合している[Chiou, S. H., Chylack, L. T. Jr., Tung, W. H., & Bunn, F., J. Biol. Chem. 256, 5176 (1981)]。

【0008】結合組織に存在するコラーゲン、エラスチンはリジンとヒドロキシリジンに富むタンパク質であり、また代謝回転も遅く、腎糸球体基底膜、皮膚腱などでグルコースとの結合物の存在が見出されており[Monnier, V. M., Stevens, V. J., & Cerami, A., Maillard Reactions in Food, Prog. Food Nutr. Sci. 5, 315, Pergamon Press, London]、血管壁の硬化にも関連があると

(4)

考えられている [Rosenburg, H., Modrak, J. B., Hassing, J. M., Al-Turk, W. A., & Stohs, S. J., Biochem. Biophys. Res. Commun., 91, 498 (1979)]。また、糖尿病性神経疾患の原因として、神経ミエリンタンパク質の非酵素的グリコシル化が考えられる [Monnier, V. M. et al., Clin. Endocrinol. Metab. 11, 431 (1982)]。

【0009】このように、メイラード反応は糖尿病の種々の合併症だけでなく、加齢（老化）に伴う種々の疾患にも関与しているものと考えられている。また、最近の研究では、蛋白のグリコシル化にフリーラジカルが関与している可能性があることが報告されている [Diabetes & Metabolism (Paris), 14, 25-30(1988)]。

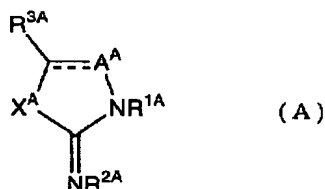
【0010】

【従来の技術】以上のような背景のもとに、最近メイラード反応を阻害する物質の検索が行なわれている。例えば、ブラウンリーらはアミノグアニジンがインビトロ (i n vitro) において、メイラード反応を阻止すること、さらにアミノグアニジンを糖尿病ラットに投与すると動脈壁における AGE の生成が抑制されることを示した [Brownlee, M. et al., Science, 232, 1629 (1986)]。そしてその作用メカニズムとして求核性ヒドラジン化合物であるアミノグアニジンのアミノ基（グアニジノ基に結合した）がアマドリ転位生成物中の活性カルボニル基を封鎖し、アマドリ転位生成物がさらに架橋重合されることを阻止するためであるとしている。

【0011】さらに特開昭62-142114号明細書では、アマドリ転位生成物中の活性カルボニル基と反応しうる活性窒素含有基（グアニジノ基に結合したアミノ基）を有する化合物からなる二次グリコシル化最終産物の生成を抑制する組成物が示唆されており、具体的にはアミノグアニジン、 α -ヒドラジノヒスチジンおよびリジンが開示されている。

【0012】また、特開平7-133264号明細書には、一般式 (A)

【化11】

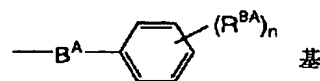


【0013】(式中、 R^{1A} は水素原子、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基等を表わし、 R^{2A} はアミノ基、置換フェニルスルホニルアミノ基または $-N=R^{4A}$ 基(基中、 R^{4A} は低級アルキリデン基、低級シクロアルキリデン基、フェニル低級アルキリデン基等を表わす。)を表わし、 R^{3A} は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、フェニル低級アルコキシ低級アルキル基、水酸基を有することのあるフェニル基、5員もしくは6員の不飽和低級ヘテロ環低級アルキル基、 $-N(R$

6A) R^{7A} 基(基中、 R^{6A} は低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-2-クロマニル-メチルオキシ基等を表わし、 R^{7A} は水素原子または低級アルキル基を表わす。)、または

【0014】

【化12】



(基中、 B^A は低級アルキレン基を表わし、 R^{8A} は水酸基、ニトロ基、アミノ基、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、フェノキシ基、フェニル低級アルキル基、低級アルキルチオ基、フェニル低級アルキルチオ基等を表わし、 n は0または1~3を表わす。)を表わし、 X^A は $-S-$ または $-N(R^{10A})-$ (R^{10A} は水素原子、または低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を表わす。)を表わし、

【0015】

【化13】



が単結合を表わす場合は、 A^A はカルボニル基を表わし、

【化14】



が二重結合を表わす場合は、 A^A は $=C(R^{11A})-(R^{11A})$ は低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基等を表わす。)を表わす。)で示される化合物がメイラード反応阻害剤として開示されている。

【0016】

【発明の目的】本発明者らは、メイラード反応に対して優れた抑制作用を有し、かつ安全性の高い新規な化合物を見出すべく研究を行ない、一般式 (I) で示されるグアニジル誘導体が目的を達成することを見出した。また、該誘導体が抗酸化作用をも併せ持つことも見出した。

【0017】

【従来技術との比較】本発明化合物のグアニジル誘導体は、これまでまったく知られていない新規な化合物である。詳しく説明すると、従来技術中、式 (A) で示される化合物はチアゾールまたはイミダゾール環を有する化合物である。しかし、それらの環の2位に置換している基はヒドラジノ(R^{2A} がアミノ基の場合)または置換ヒドラジノ基(R^{2A} が置換フェニルスルホニルアミノ基または $-N=R^{4A}$ の場合)である。それに対し、本発明化合物はチアゾール、オキサゾールまたはイミダゾール環の2位にグアニジル基を必須とする化合物である。よって、本発明化合物は式 (A) で示される化合物とは、全く異なる構造を有する化合物であると言える。また、本発明化合物は、抗酸化作用を併せ持つ点からも、前記式

(5)

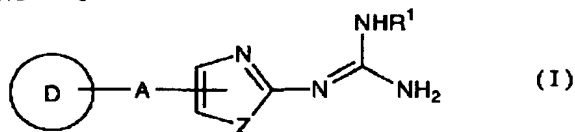
(A) で示される化合物とは異なると言える。

【0018】

【発明の開示】本発明は

1) 一般式 (I)

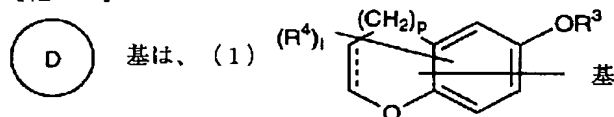
【化15】



【0019】(式中、Zは硫黄原子、酸素原子またはN R² (基中、R²は水素原子またはC 1～4のアルキル基を表わす。))を表わし、R¹は水素原子、C 1～4のアルキル基またはC 2～5のアシル基を表わし、Aは単結合、C 1～8のアルキレン基、1個の炭素原子が1個の硫黄原子または酸素原子に置き換わっているC 2～8のアルキレン基を表わし、

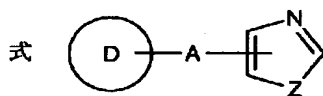
【0020】

【化16】

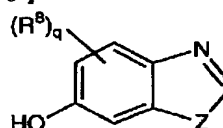


(基中、R³は水素原子、C 1～4のアルキル基またはC 2～5のアシル基を表わし、1は0または1～10を表わし、R⁴はC 1～4のアルキル基を表わし、pは0または1～2を表わす。)、

【0021】



は、式



(式中、R⁸はC 1～7のアルキル基、フェニル基またはフェニル-C 1～4アルキル基、C 5～7のシクロアルキル基またはC 5～7のシクロアルキル-C 1～4アルキル基を表わし、qは0または1～3を表わす。))を表わす。

【0024】ただし、(i) A中、硫黄原子または酸素原子が

【化20】



に直接、結合することはない。(ii)

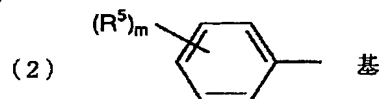
【化21】



が(1)の場合、A中、硫黄原子または酸素原子が

【化22】

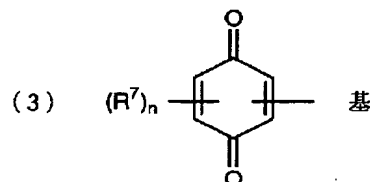
【化17】



(基中、R⁵はC 1～7のアルキル基、OR⁶基(基中、R⁶は水素原子、C 1～4のアルキル基、C 2～5のアシル基、フェニル基またはフェニル-C 1～4アルキル基を表わす。)、ハロゲン原子、フェニル基またはフェニル-C 1～4アルキル基、C 5～7のシクロアルキル基またはC 5～7のシクロアルキル-C 1～4アルキル基を表わし、mは0または1～5を表わす。)) またはベンゼン環が縮合している上記の環、または

【0022】

【化18】



(基中、R⁷はC 1～7のアルキル基、フェニル基またはフェニル-C 1～4アルキル基、C 5～7のシクロアルキル基またはC 5～7のシクロアルキル-C 1～4アルキル基を表わし、nは0または1～3を表わす。))を表わす。

【0023】また、

【化19】



に直接、結合することはない。) で示されるグアニジル誘導体、それらの酸付加塩、

2) それらの製造方法、および

3) それらを有効成分として含有する薬剤に関する。

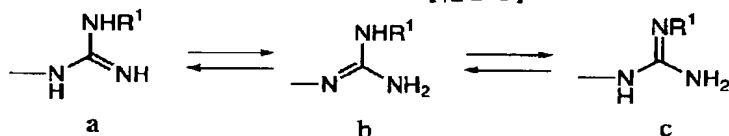
【0025】一般式 (I) 中、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁶で示されるC 1～4のアルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル基およびこれらの異性体基である。一般式 (I) 中、R¹、R³およびR⁶で示されるC 2～5のアシル基とは、アセチル、プロピオニル、ブチリル、パレリル基およびこれらの異性体基である。一般式 (I) 中、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸で示されるフェニル-C 1～4アルキル基とは、フェニル基1個によって置換されたメチル、エチル、プロピル、ブチル基およびこれらの異性体基である。一般式 (I) 中、R⁵、R⁷およびR⁸で示されるC 1～7のアルキル基とは、メチ

(6)

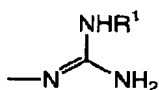
ル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル基およびそれらの異性体基である。

【0026】一般式(Ⅰ)中、Aで示されるC1～8のアルキレン基とはメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン基およびこれらの異性体基である。一般式(Ⅰ)中、Aで示される1個の炭素原子が1個の硫黄原子または酸素原子に置き換わったC2～8のアルキレン基とはエチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン基およびこれらの異性体基中の炭素原子1個が硫黄原子または酸素原子1個と置き換わったものである。一般式(Ⅰ)中、R⁵で示されるハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素が挙げられる。

【0027】本発明においては、明細書中および構造式



【0030】よって、
【化25】



で示される基は、上記のa、bおよびcのすべての基を表わす。

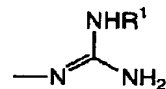
【0031】

【塩】一般式(Ⅰ)で示される化合物は、所望により公知の方法で酸付加塩に変換される。酸付加塩は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホ

において特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルキレン基およびアルケニレン基には直鎖のもの、分枝鎖のものが含まれ、アルケニレン基中の二重結合中の二重結合は、E、ZおよびE/Z混合物であるものを含む。また、分枝鎖のアルキル基が存在する場合等の不斉炭素原子の存在により生ずる異性体も含まれる。

【0028】また本発明中、

【化23】



で示される基は、下記に示すように互変異性が存在する。

【0029】

【化24】

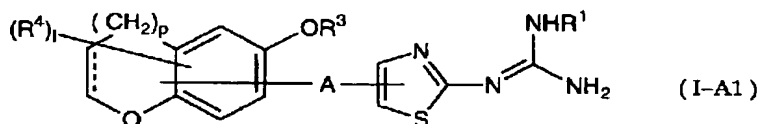
ン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。酸付加塩は、一般式(Ⅰ)で示される化合物を公知の方法、例えば適当な溶媒中で所望の酸と理論量ずつ反応させることにより得られる。

【0032】

【本発明の具体的な化合物】本発明の好ましい化合物としては、以下の一般式(Ⅰ-A1)、(Ⅰ-A2)、(Ⅰ-A3)、(Ⅰ-A4)、(Ⅰ-B1)、(Ⅰ-B2)、(Ⅰ-B3)、(Ⅰ-B4)、(Ⅰ-C1)、(Ⅰ-C2)、(Ⅰ-C3)、または(Ⅰ-C4)で示される化合物および実施例の化合物が挙げられる。

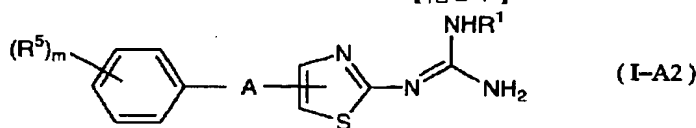
【0033】

【化26】



【0034】

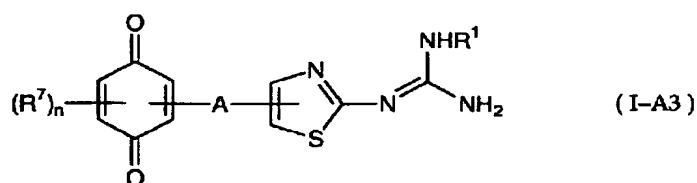
【化27】



【0035】

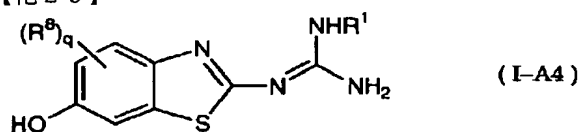
【化28】

(7)



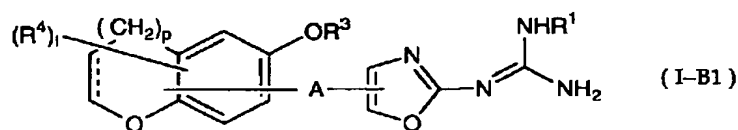
【0036】

【化29】



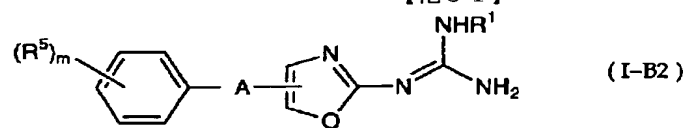
【0037】

【化30】



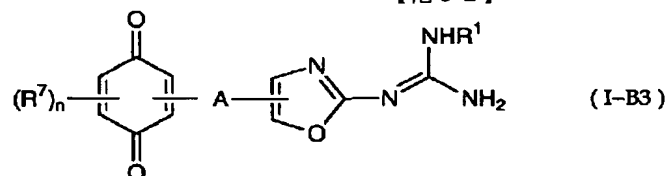
【0038】

【化31】



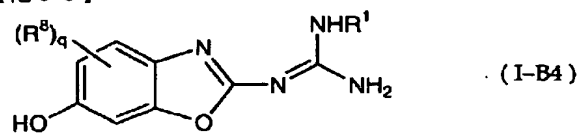
【0039】

【化32】



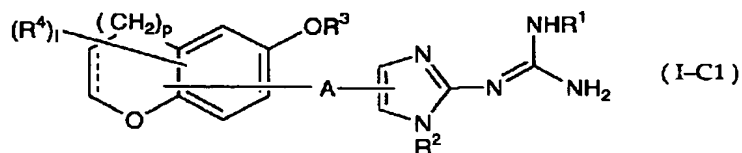
【0040】

【化33】



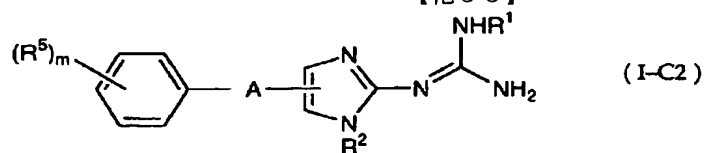
【0041】

【化34】



【0042】

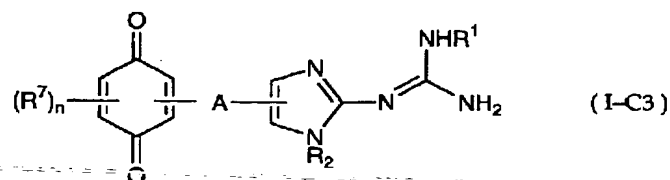
【化35】



【0043】

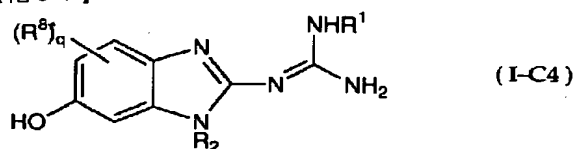
【化36】

(8)



【0044】

【化37】

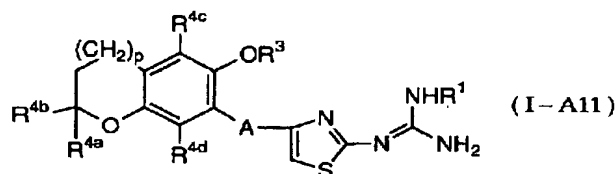


【0045】具体的な化合物としては、以下の表1～24で示される化合物および実施例の化合物が挙げられる。なお、表中、Meはメチル基を表わし、t-Buはターシャリーブチル基を表わし、Phはフェニル基を表わし、Bzはベンジル基を表わす。

【0046】

【表1】

表1



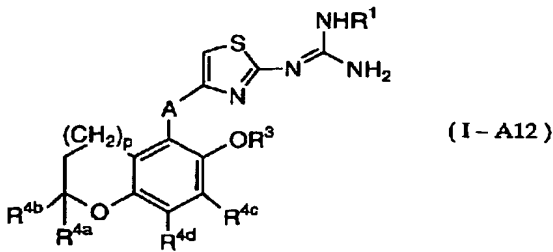
	R ¹	p	R ^{4a}	R ^{4b}	R ^{4c}	R ^{4d}	R ³	A
1	H	1	Me	Me	Me	Me	H	単結合
2	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
3	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
4	H	1	Me	Me	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₄ -
5	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
6	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
7	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
8	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₃ SCH ₂ -
9	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
10	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
11	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₃ OCH ₂ -
12	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
13	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
14	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
15	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
16	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
17	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
18	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
19	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -

【0047】

【表2】

(9)

表 2



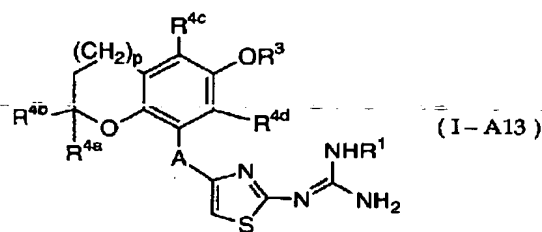
	R ¹	p	R ^{4a}	R ^{4b}	R ^{4c}	R ^{4d}	R ³	A
1	H	1	Me	Me	Me	Me	H	単結合
2	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
3	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
4	H	1	Me	Me	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₄ -
5	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
6	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
7	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
8	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₃ SCH ₂ -
9	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
10	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
11	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₃ OCH ₂ -
12	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
13	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
14	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
15	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
16	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
17	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
18	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
19	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -

【0048】

【表 3】

(10)

表 3



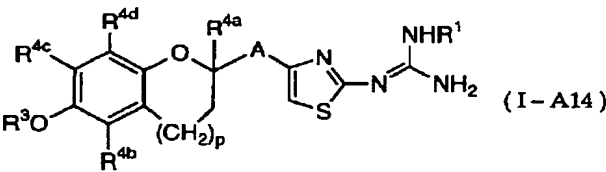
	R ¹	p	R ^{4a}	R ^{4b}	R ^{4c}	R ^{4d}	R ³	A
1	H	1	Me	Me	Me	Me	H	単結合
2	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
3	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
4	H	1	Me	Me	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₄ -
5	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
6	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
7	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
8	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₃ SCH ₂ -
9	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
10	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
11	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₃ OCH ₂ -
12	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
13	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
14	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
15	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
16	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
17	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
18	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
19	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -

【0049】

【表4】

(11)

表 4



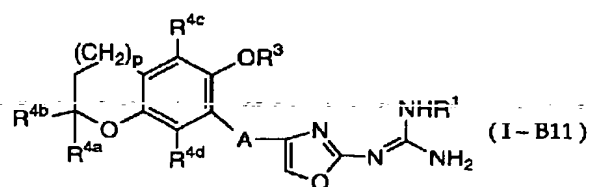
	R ¹	p	R ^{4a}	R ^{4b}	R ^{4c}	R ^{4d}	R ³	A
1	H	1	Me	Me	Me	Me	H	単結合
2	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
3	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
4	H	1	Me	Me	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₄ -
5	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
6	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
7	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
8	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₃ SCH ₂ -
9	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
10	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
11	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₃ OCH ₂ -
12	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
13	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
14	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
15	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
16	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
17	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
18	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
19	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -

【0050】

【表 5】

(12)

表 5



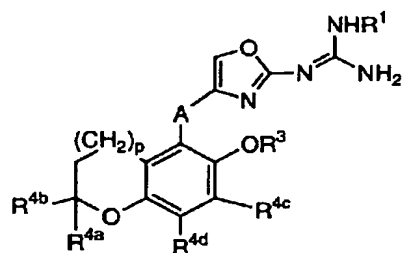
	R^1	p	R^{4a}	R^{4b}	R^{4c}	R^{4d}	R^3	A
1	H	1	Me	Me	Me	Me	H	単結合
2	H	1	Me	Me	Me	Me	H	$-(CH_2)_2-$
3	H	1	Me	Me	Me	Me	H	$-(CH_2)_4-$
4	H	1	Me	Me	Me	Me	Me	$-(CH_2)_4-$
5	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	$-(CH_2)_4-$
6	H	1	Me	Me	Me	Me	H	$-CH_2S(CH_2)_3-$
7	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	$-CH_2S(CH_2)_3-$
8	H	1	Me	Me	Me	Me	H	$-(CH_2)_3SCH_2-$
9	H	1	Me	Me	Me	Me	H	$-CH_2O(CH_2)_3-$
10	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	$-CH_2O(CH_2)_3-$
11	H	1	Me	Me	Me	Me	H	$-(CH_2)_3OCH_2-$
12	H	2	Me	Me	Me	Me	H	$-(CH_2)_2-$
13	H	2	Me	Me	Me	Me	H	$-(CH_2)_4-$
14	H	2	Me	Me	Me	Me	H	$-CH_2S(CH_2)_3-$
15	H	2	Me	Me	Me	Me	H	$-CH_2O(CH_2)_3-$
16	H	3	Me	Me	Me	Me	H	$-(CH_2)_2-$
17	H	3	Me	Me	Me	Me	H	$-(CH_2)_4-$
18	H	3	Me	Me	Me	Me	H	$-CH_2S(CH_2)_3-$
19	H	3	Me	Me	Me	Me	H	$-CH_2O(CH_2)_3-$

【0051】

【表 6】

(13)

表 6



(I - B12)

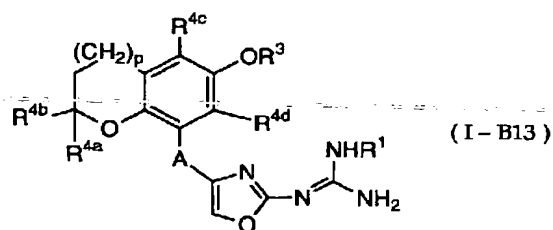
	R ¹	p	R ^{4a}	R ^{4b}	R ^{4c}	R ^{4d}	R ³	A
1	H	1	Me	Me	Me	Me	H	単結合
2	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
3	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
4	H	1	Me	Me	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₄ -
5	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
6	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
7	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
8	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₃ SCH ₂ -
9	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
10	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
11	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₃ OCH ₂ -
12	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
13	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
14	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
15	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
16	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
17	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
18	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
19	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -

【0052】

【表7】

(14)

表 7



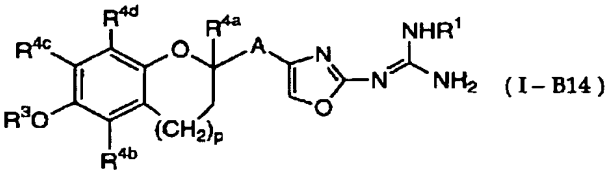
	R ¹	p	R ^{4a}	R ^{4b}	R ^{4c}	R ^{4d}	R ³	A
1	H	1	Me	Me	Me	Me	H	単結合
2	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
3	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
4	H	1	Me	Me	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₄ -
5	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
6	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
7	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
8	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₃ SCH ₂ -
9	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
10	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
11	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₃ OCH ₂ -
12	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
13	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
14	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
15	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
16	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
17	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
18	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
19	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -

【0053】

【表8】

(15)

表 8



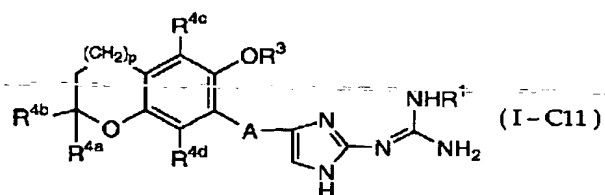
	R ¹	p	R ^{4a}	R ^{4b}	R ^{4c}	R ^{4d}	R ³	A
1	H	1	Me	Me	Me	Me	H	単結合
2	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
3	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
4	H	1	Me	Me	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₄ -
5	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
6	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
7	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
8	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₃ SCH ₂ -
9	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
10	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
11	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₃ OCH ₂ -
12	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
13	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
14	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
15	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
16	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
17	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
18	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
19	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -

【0054】

【表 9】

(16)

表 9



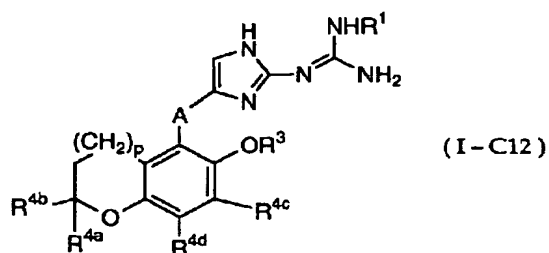
	R ¹	p	R ^{4a}	R ^{4b}	R ^{4c}	R ^{4d}	R ³	A
1	H	1	Me	Me	Me	Me	H	単結合
2	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
3	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
4	H	1	Me	Me	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₄ -
5	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
6	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
7	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
8	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₃ SCH ₂ -
9	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
10	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
11	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₃ OCH ₂ -
12	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
13	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
14	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
15	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
16	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
17	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
18	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
19	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -

【0055】

【表10】

(17)

表 10



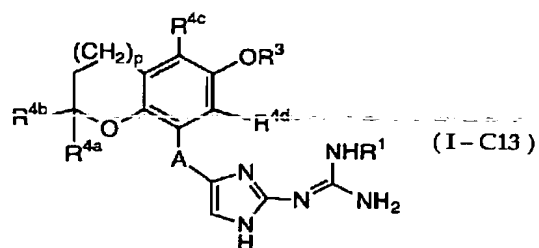
	R ¹	p	R ^{4a}	R ^{4b}	R ^{4c}	R ^{4d}	R ³	A
1	H	1	Me	Me	Me	Me	H	単結合
2	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
3	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
4	H	1	Me	Me	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₄ -
5	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
6	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
7	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
8	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₃ SCH ₂ -
9	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
10	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
11	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₃ OCH ₂ -
12	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
13	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
14	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
15	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
16	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
17	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
18	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
19	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -

【0056】

【表 11】

(18)

表 1 1



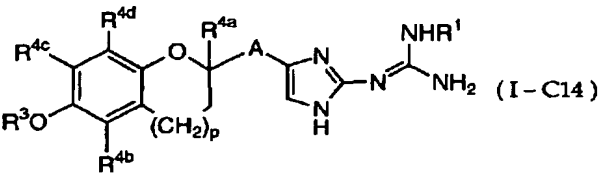
	R ¹	p	R ^{4a}	R ^{4b}	R ^{4c}	R ^{4d}	R ³	A
1	H	1	Me	Me	Me	Me	H	単結合
2	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
3	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
4	H	1	Me	Me	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₄ -
5	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
6	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
7	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
8	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₃ SCH ₂ -
9	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
10	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
11	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₃ OCH ₂ -
12	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
13	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
14	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
15	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
16	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
17	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
18	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
19	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -

【0057】

【表 1 2】

(19)

表 1 2



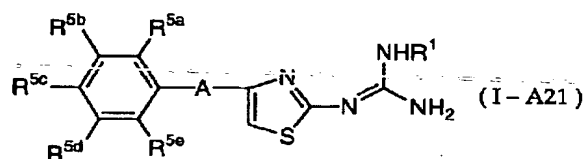
	R^1	p	R^{4a}	R^{4b}	R^{4c}	R^{4d}	R^3	A
1	H	1	Me	Me	Me	Me	H	単結合
2	H	1	Me	Me	Me	Me	H	$-(CH_2)_2-$
3	H	1	Me	Me	Me	Me	H	$-(CH_2)_4-$
4	H	1	Me	Me	Me	Me	Me	$-(CH_2)_4-$
5	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	$-(CH_2)_4-$
6	H	1	Me	Me	Me	Me	H	$-CH_2S(CH_2)_3-$
7	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	$-CH_2S(CH_2)_3-$
8	H	1	Me	Me	Me	Me	H	$-(CH_2)_3SCH_2-$
9	H	1	Me	Me	Me	Me	H	$-CH_2O(CH_2)_3-$
10	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	$-CH_2O(CH_2)_3-$
11	H	1	Me	Me	Me	Me	H	$-(CH_2)_3OCH_2-$
12	H	2	Me	Me	Me	Me	H	$-(CH_2)_2-$
13	H	2	Me	Me	Me	Me	H	$-(CH_2)_4-$
14	H	2	Me	Me	Me	Me	H	$-CH_2S(CH_2)_3-$
15	H	2	Me	Me	Me	Me	H	$-CH_2O(CH_2)_3-$
16	H	3	Me	Me	Me	Me	H	$-(CH_2)_2-$
17	H	3	Me	Me	Me	Me	H	$-(CH_2)_4-$
18	H	3	Me	Me	Me	Me	H	$-CH_2S(CH_2)_3-$
19	H	3	Me	Me	Me	Me	H	$-CH_2O(CH_2)_3-$

【0058】

【表 1 3】

(20)

表 1 3



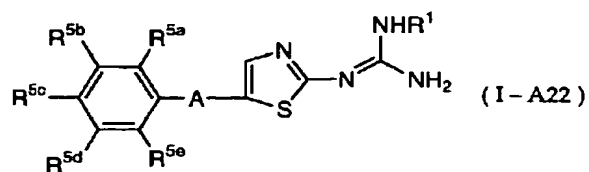
	R ¹	R ^{5a}	R ^{5b}	R ^{5c}	R ^{5d}	R ^{5e}	A
1	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-(CH ₂) ₂ -
2	H	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-(CH ₂) ₂ -
3	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-(CH ₂) ₂ -
4	H	H	H	t-Bu	H	H	-(CH ₂) ₂ -
5	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
6	H	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
7	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
8	Me	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
9	Me	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
10	H	OH	H	H	H	H	単結合
11	H	H	H	OH	OH	H	単結合
12	H	OH	Cl	OMe	H	OMe	単結合
13	H	H	H	OPh	H	H	単結合
14	H	H	Ph	H	H	H	単結合
15	H	H	H	Bz	H	H	単結合
16	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₂ -
17	H	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₂ -
18	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₄ -
19	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₄ -
20	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-O(CH ₂) ₄ -

【0059】

【表 1 4】

(21)

表 1 4



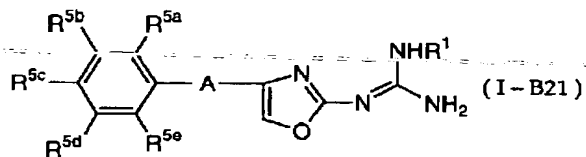
	R ¹	R ^{5a}	R ^{5b}	R ^{5c}	R ^{5d}	R ^{5e}	A
1	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-(CH ₂) ₂ -
2	H	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-(CH ₂) ₂ -
3	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-(CH ₂) ₂ -
4	H	H	H	t-Bu	H	H	-(CH ₂) ₂ -
5	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
6	H	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
7	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
8	Me	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
9	Me	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
10	H	OH	H	H	H	H	単結合
11	H	H	H	OH	OH	H	単結合
12	H	OH	Cl	OMe	H	OMe	単結合
13	H	H	H	OPh	H	H	単結合
14	H	H	Ph	H	H	H	単結合
15	H	H	H	Bz	H	H	単結合
16	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₂ -
17	H	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₂ -
18	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₄ -
19	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₄ -
20	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-O(CH ₂) ₄ -

【0060】

【表 1 5】

(22)

表 1 5



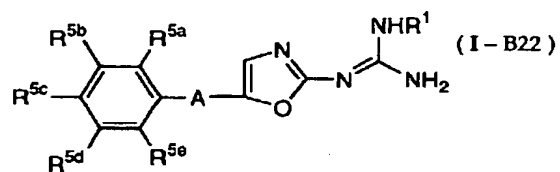
	R ¹	R ^{5a}	R ^{5b}	R ^{5c}	R ^{5d}	R ^{5e}	A
1	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-(CH ₂) ₂ -
2	H	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-(CH ₂) ₂ -
3	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-(CH ₂) ₂ -
4	H	H	H	t-Bu	H	H	-(CH ₂) ₂ -
5	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
6	H	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
7	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
8	Me	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
9	Me	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
10	H	OH	H	H	H	H	単結合
11	H	H	H	OH	OH	H	単結合
12	H	OH	Cl	OMe	H	OMe	単結合
13	H	H	H	OPh	H	H	単結合
14	H	H	Ph	H	H	H	単結合
15	H	H	H	Bz	H	H	単結合
16	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₂ -
17	H	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₂ -
18	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₄ -
19	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₄ -
20	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-O(CH ₂) ₄ -

【0061】

【表 1 6】

(23)

表 1 6



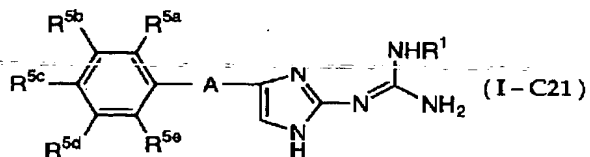
	R ¹	R ^{5a}	R ^{5b}	R ^{5c}	R ^{5d}	R ^{5e}	A
1	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-(CH ₂) ₂ -
2	H	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-(CH ₂) ₂ -
3	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-(CH ₂) ₂ -
4	H	H	H	t-Bu	H	H	-(CH ₂) ₂ -
5	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
6	H	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
7	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
8	Me	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
9	Me	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
10	H	OH	H	H	H	H	単結合
11	H	H	H	OH	OH	H	単結合
12	H	OH	Cl	OMe	H	OMe	単結合
13	H	H	H	OPh	H	H	単結合
14	H	H	Ph	H	H	H	単結合
15	H	H	H	Bz	H	H	単結合
16	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₂ -
17	H	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₂ -
18	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₄ -
19	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₄ -
20	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-O(CH ₂) ₄ -

【0062】

【表 1 7】

(24)

表 1 7



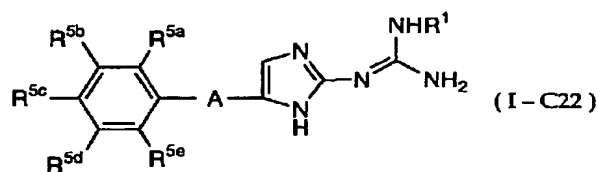
	R ¹	R ^{5a}	R ^{5b}	R ^{5c}	R ^{5d}	R ^{5e}	A
1	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-(CH ₂) ₂ -
2	H	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-(CH ₂) ₂ -
3	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-(CH ₂) ₂ -
4	H	H	H	t-Bu	H	H	-(CH ₂) ₂ -
5	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
6	H	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
7	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
8	Me	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
9	Me	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
10	H	OH	H	H	H	H	単結合
11	H	H	H	OH	OH	H	単結合
12	H	OH	Cl	OMe	H	OMe	単結合
13	H	H	H	OPh	H	H	単結合
14	H	H	Ph	H	H	H	単結合
15	H	H	H	Bz	H	H	単結合
16	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₂ -
17	H	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₂ -
18	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₄ -
19	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₄ -
20	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-O(CH ₂) ₄ -

【0063】

【表 1 8】

(25)

表 18

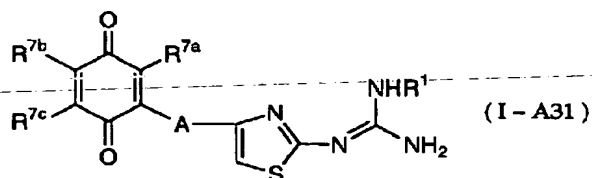


	R ¹	R ^{5a}	R ^{5b}	R ^{5c}	R ^{5d}	R ^{5e}	A
1	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-(CH ₂) ₂ -
2	H	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-(CH ₂) ₂ -
3	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-(CH ₂) ₂ -
4	H	H	H	t-Bu	H	H	-(CH ₂) ₂ -
5	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
6	H	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
7	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
8	Me	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
9	Me	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
10	H	OH	H	H	H	H	単結合
11	H	H	H	OH	OH	H	単結合
12	H	OH	Cl	OMe	H	OMe	単結合
13	H	H	H	OPh	H	H	単結合
14	H	H	Ph	H	H	H	単結合
15	H	H	H	Bz	H	H	単結合
16	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₂ -
17	H	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₂ -
18	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₄ -
19	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₄ -
20	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-O(CH ₂) ₄ -

【0064】

【表19】

表 19

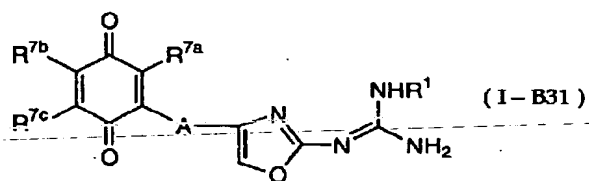


	R ¹	R ^{7a}	R ^{7b}	R ^{7c}	A
1	H	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₂ -
2	Me	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₂ -
3	H	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₄ -
4	H	Me	Me	Me	-S(CH ₂) ₄ -
5	H	Me	Me	Me	-O(CH ₂) ₄ -

【0065】

【表20】

表 20



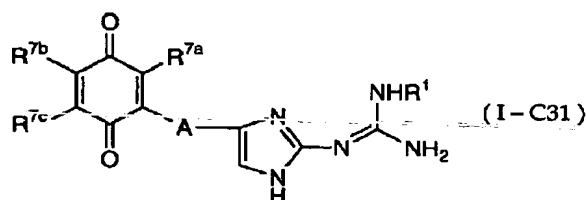
	R ¹	R ^{7a}	R ^{7b}	R ^{7c}	A
1	H	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₂ -
2	Me	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₂ -
3	H	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₄ -
4	H	Me	Me	Me	-S(CH ₂) ₄ -
5	H	Me	Me	Me	-O(CH ₂) ₄ -

【0066】

【表21】

(26)

表 2 1

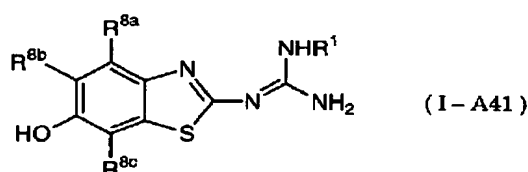


	R ¹	R ^{7a}	R ^{7b}	R ^{7c}	A
1	H	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₂ -
2	Me	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₂ -
3	H	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₄ -
4	H	Me	Me	Me	-S(CH ₂) ₄ -
5	H	Me	Me	Me	-O(CH ₂) ₄ -

【0067】

【表22】

表 2 2

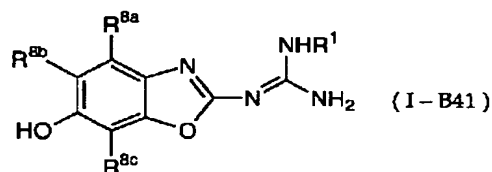


	R ¹	R ^{8a}	R ^{8b}	R ^{8c}
1	H	Me	Me	Me
2	Me	Me	Me	Me
3	H	Me	t-Bu	t-Bu
4	H	Me	Ph	Me
5	H	Me	Bz	Me

【0068】

【表23】

表 2 3

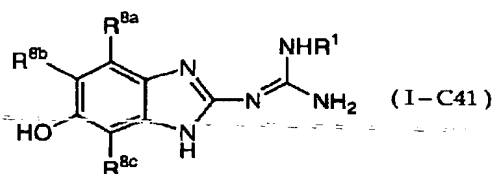


	R ¹	R ^{8a}	R ^{8b}	R ^{8c}
1	H	Me	Me	Me
2	Me	Me	Me	Me
3	H	Me	t-Bu	t-Bu
4	H	Me	Ph	Me
5	H	Me	Bz	Me

【0069】

【表24】

表 2 4

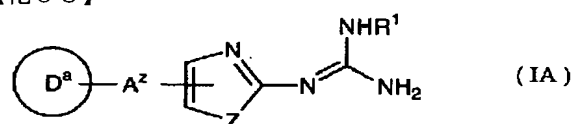


	R ¹	R ^{8a}	R ^{8b}	R ^{8c}
1	H	Me	Me	Me
2	Me	Me	Me	Me
3	H	Me	t-Bu	t-Bu
4	H	Me	Ph	Me
5	H	Me	Bz	Me

【0070】

【本発明化合物の製造方法】一般式(1)で示される本発明化合物中、(1)一般式(IA)

【化38】



【0071】〔式中、

【化39】



は

【化40】



と同じ意味を表わすが、

【化41】



中のR³がC1～4のアルキル基、C2～5のアシル基または酸で除去できる基(例えば、C2～4のアルコキシアルキル基)を表わし、R⁶がC1～4のアルキル基、C2～5のアシル基、フェニル基、フェニル-C1～4アルキル基または酸で除去できる基(例えば、C2～4のアルコキシアルキル基)を表わすものとし、A^ZはAと同じ意味を表わすが、硫黄原子がアルキレンを介して

【化42】



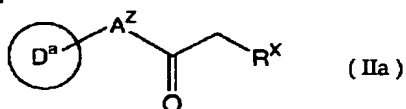
に結合している場合を除くものとし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。】で示される化合物は、一般式

(27)

(IIa)

【0072】

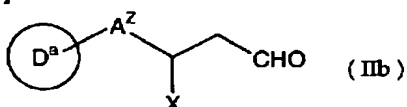
【化43】



(式中、R^Xはハロゲン原子またはアセチルオキシ基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) または一般式 (IIb)

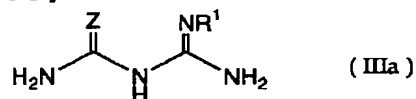
【0073】

【化44】



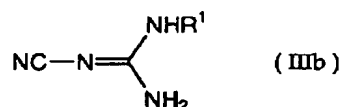
(式中、Xはハロゲン原子を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表す。) で示される化合物と一般式 (IIa)

【化45】



(すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物または一般式 (IIIb)

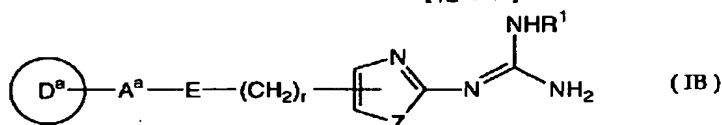
【化46】



(すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と反応させるか、あるいはR³またはR⁶が酸で除去できる基である場合は、引き続いて酸処理を行なうことによって製造することができる。

【0074】また、(2) 一般式 (I) で示される本発明化合物中、一般式 (IB)

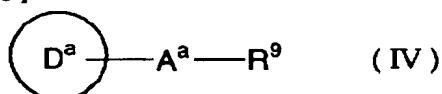
【化47】



【0075】(式中、A^aはC1~6のアルキレン基を表わし、Eは硫黄原子または酸素原子を表わし、rは1~6の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。ただし、A^aと(CH₂)_rとの炭素原子の合計数は7以下である。) で示される化合物は、一般式 (IV)

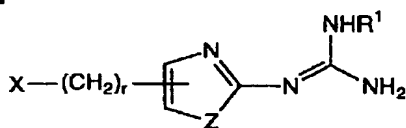
【0076】

【化48】



(式中、R⁹は水酸基またはアセチルチオ基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (V)

【化49】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と反応させるか、あるいは

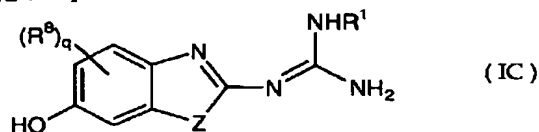
【化50】



中のR³またはR⁶が酸で除去できる基である場合は、引き続いて酸処理を行なうことによって製造することができる。

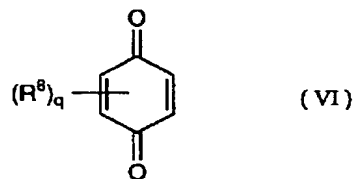
【0077】また、(3) 一般式 (I) で示される本発明化合物中、一般式 (IC)

【化51】



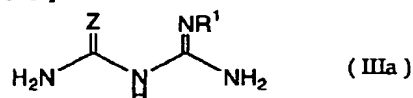
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (VI)

【化5-2】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (IIIa)

【化53】



(すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と反応させることによって製造することができる。

(28)

る。

【0078】一般式(IIa)または(IIb)と一般式(IIIa)との反応は公知であり、例えば、アルコール性溶媒(メタノール、エタノール等)中、80~120℃の温度で反応させることにより行なわれる。一般式(IIa)または(IIb)と一般式(IIIb)との反応は公知であり、例えば、アルコール性溶媒(メタノール、エタノール等)中、酸(塩酸等)存在下、10~40℃で反応させることにより行なわれる。酸による処理は、アルコール性溶媒(メタノール、エタノール等)中、有機酸(酢酸、トリフルオロ酢酸等)もしくは無機酸(塩酸、硫酸等)存在下で反応させることにより行なわれる。一般式(IV)と一般式(V)との反応は公知であ

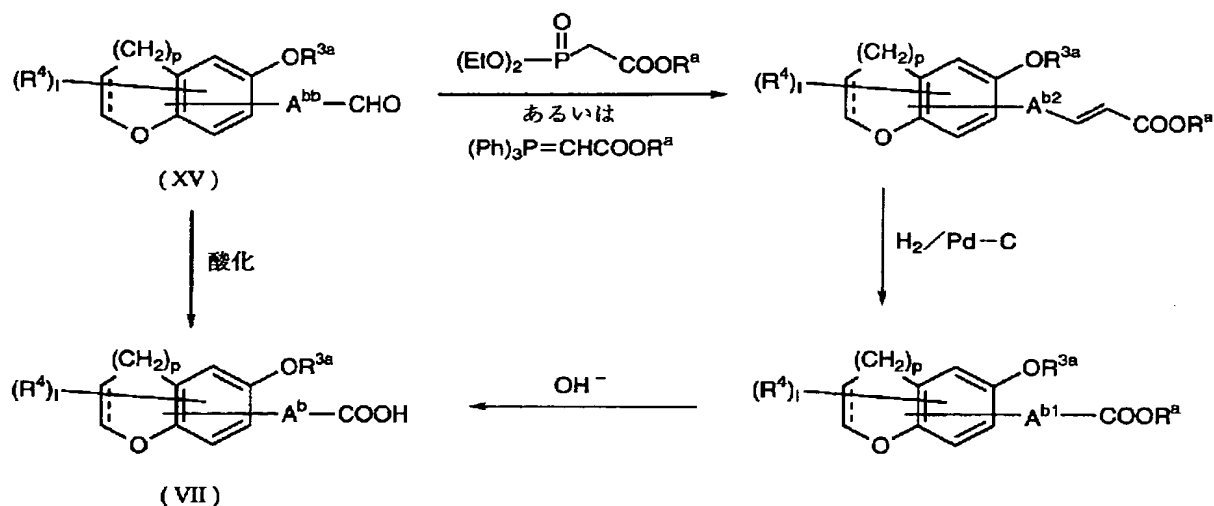
り、例えば、アルコール性溶媒(メタノール、エタノール等)中、塩基(ナトリウムエトキシド等)存在下で反応させることにより行なわれる。一般式(VI)と一般式(IIIa)との反応は公知であり、例えば、アルコール性溶媒(メタノール、エタノール等)中、酸(塩酸等)存在下で反応させることにより行なわれる。

【0079】出発原料として用いた一般式(IIa)、(IIb)および(IV)で示される化合物は、反応工程式1~8に示した方法、または公知の方法、例えば、本明細書記載の方法により製造することができる。

【0080】

【化54】

反応工程式1

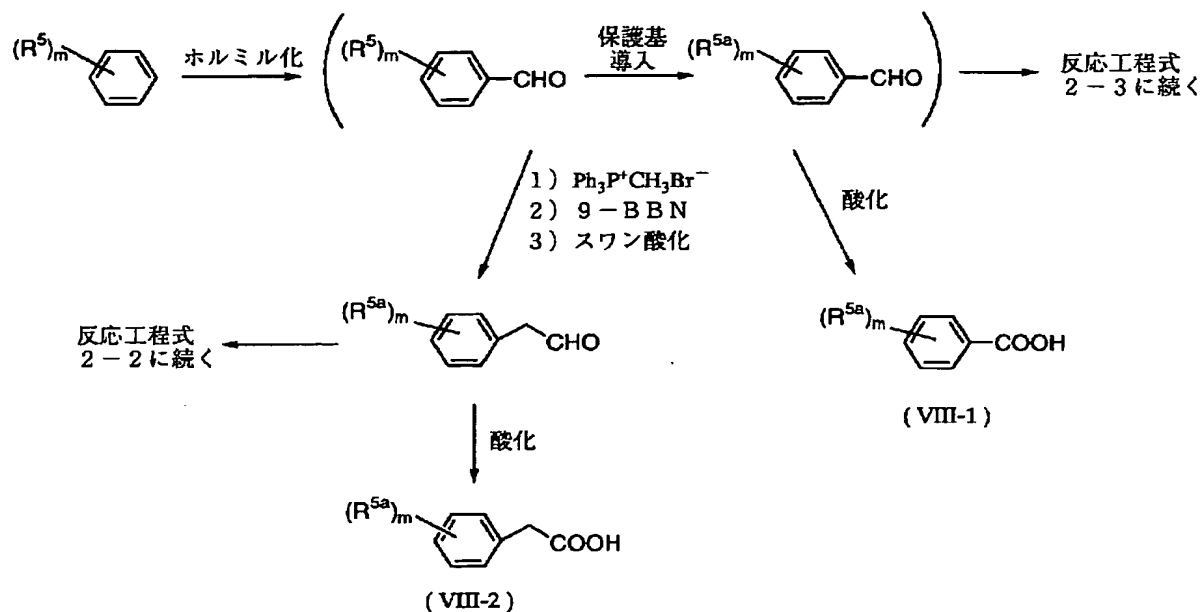


【0081】

【化55】

(29)

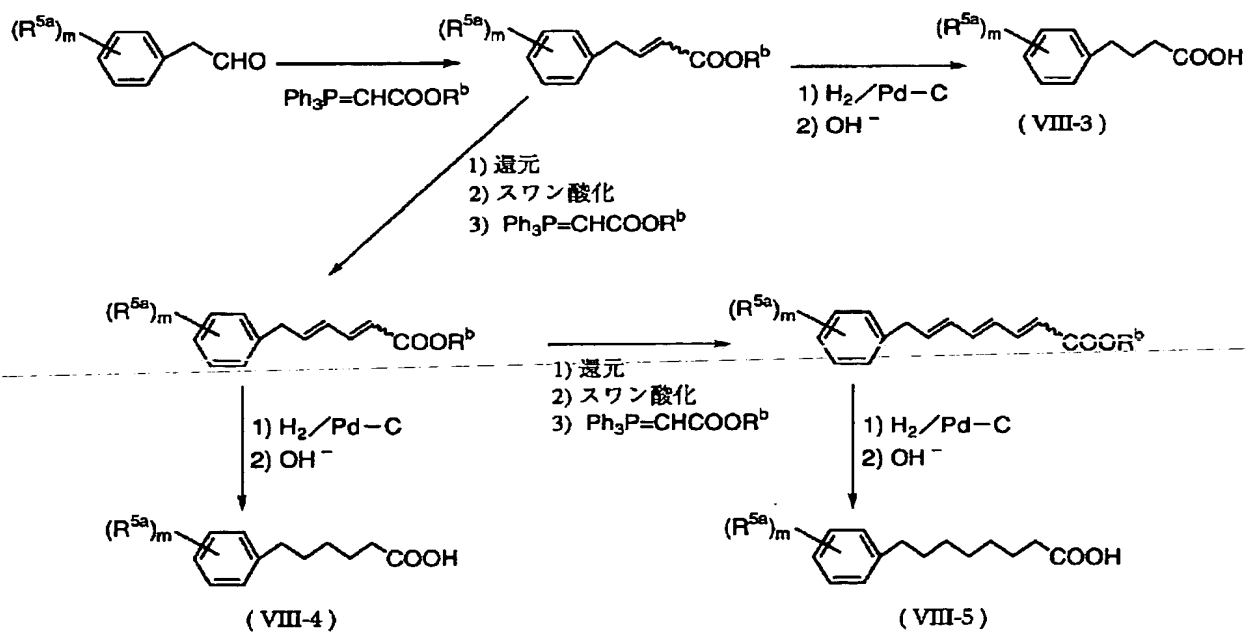
反応工程式 2-1



【0082】

【化56】

反応工程式 2-2

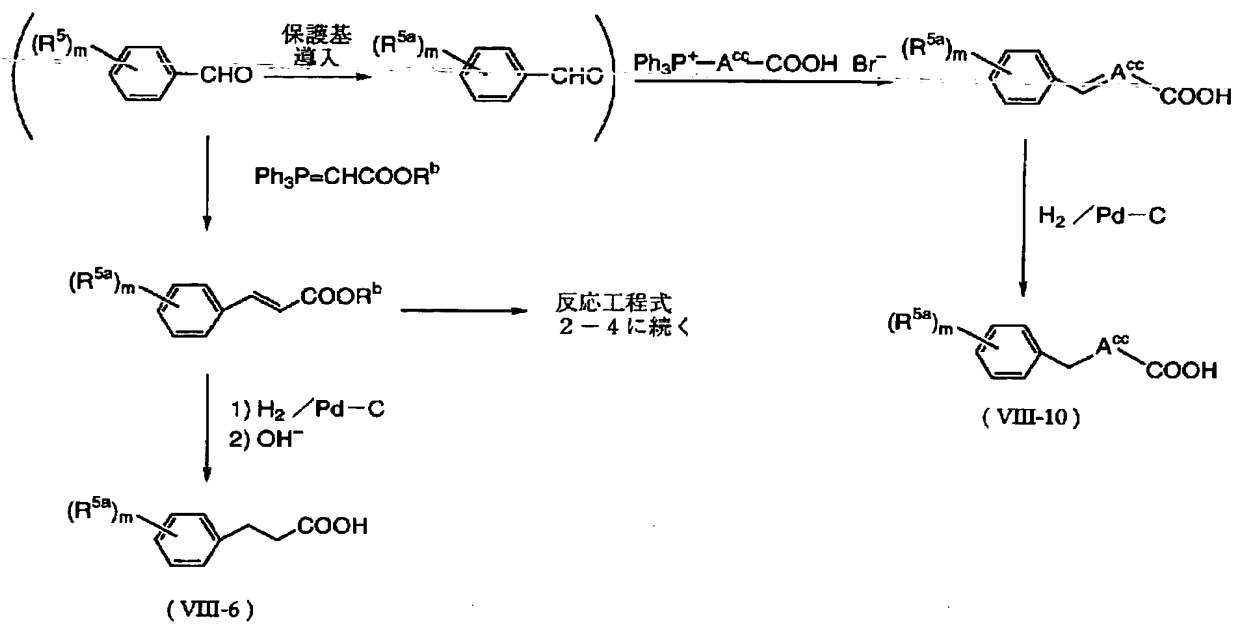


【0083】

【化57】

(30)

反応工程式 2-3

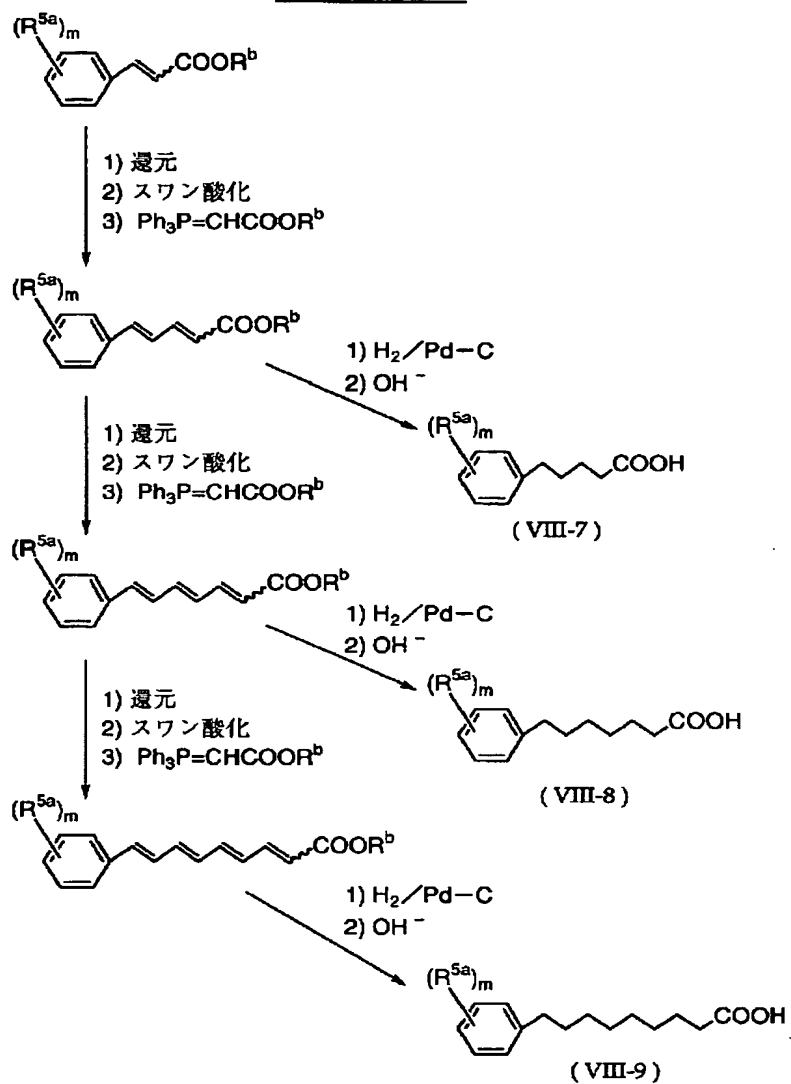


【0084】

【化58】

(31)

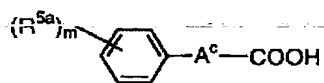
反応工程式 2-4



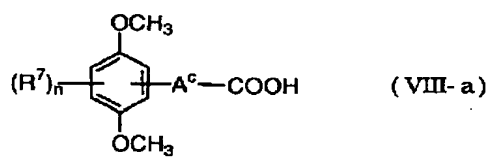
【0085】

【化59】

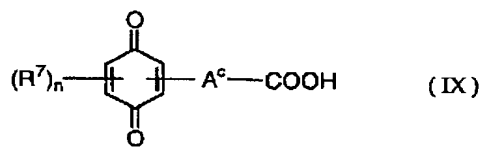
(32)

反応工程式 3

(VIII) = (VIII-1~10)



CAN

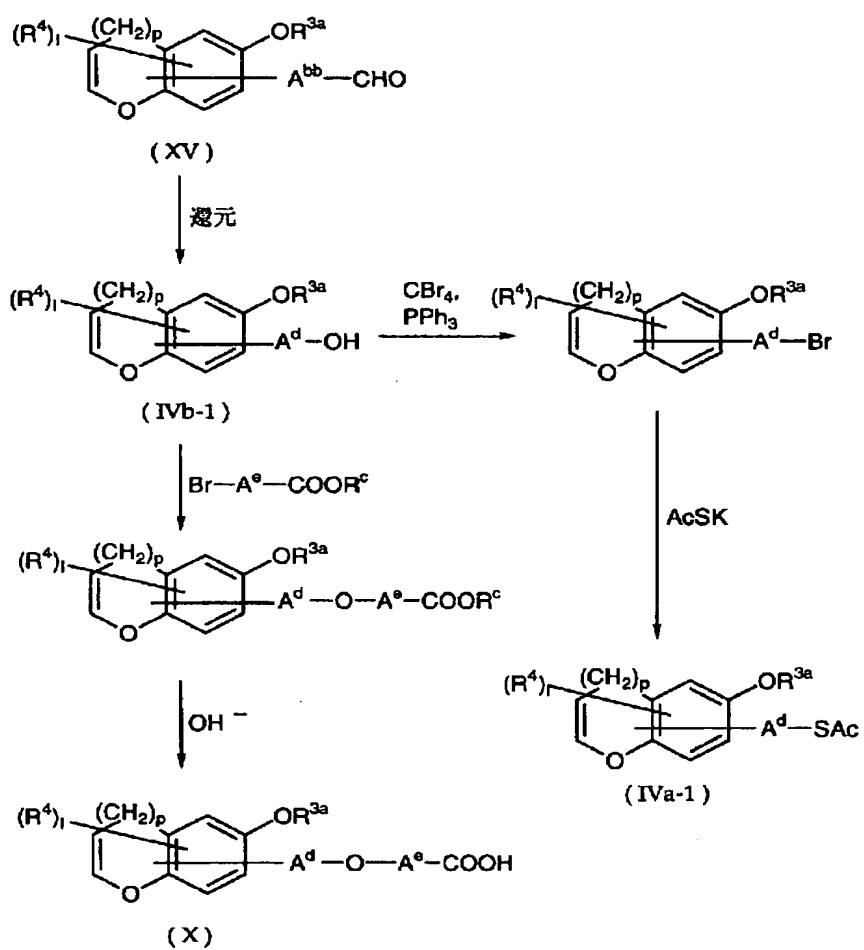


【0086】

【化60】

(33)

反応工程式 4

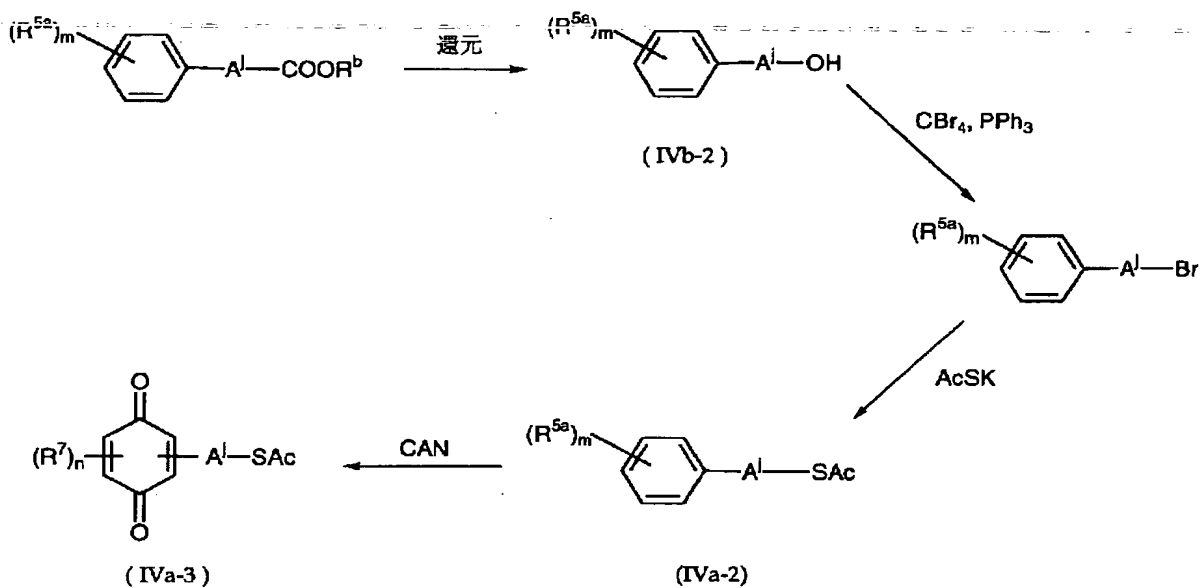


【0087】

【化61】

(34)

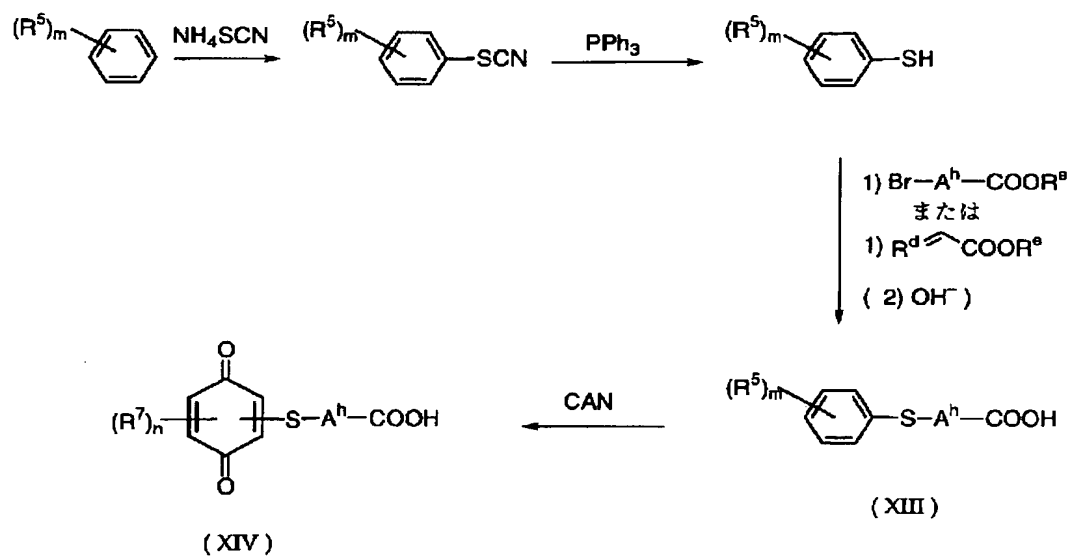
反応工程式 5



【0088】

【化62】

反応工程式 6

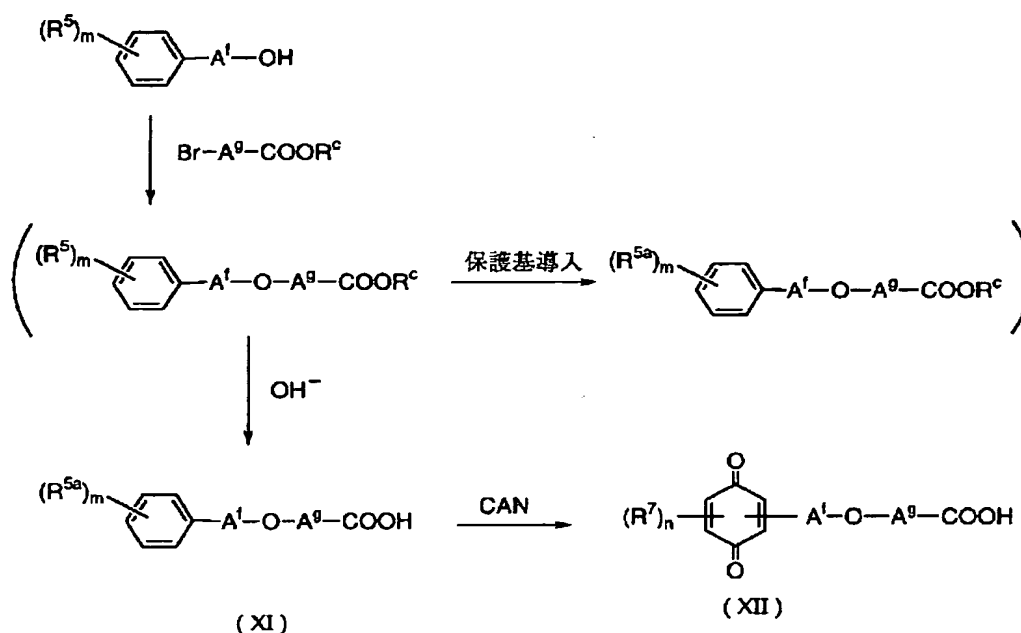


【0089】

【化63】

(35)

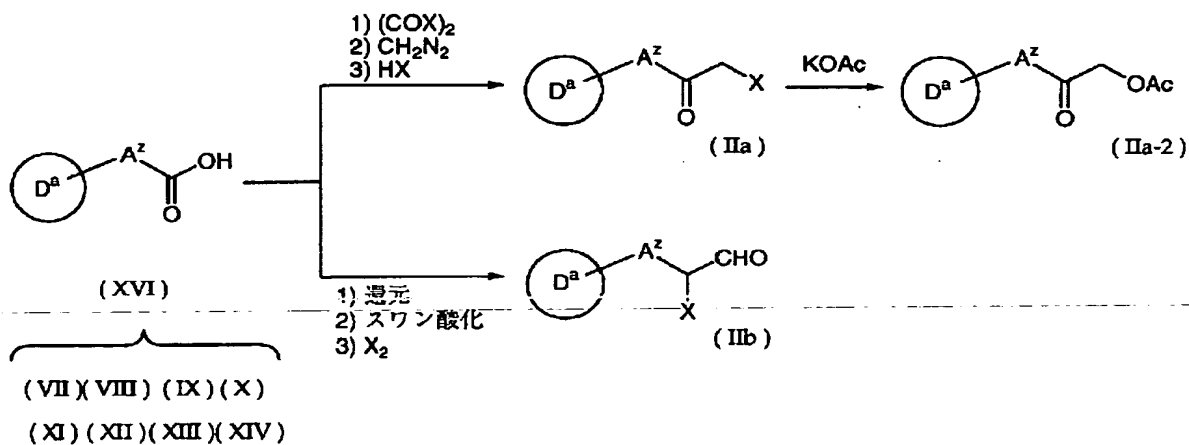
反応工程式 7



【0090】

【化64】

反応工程式 8



【0091】反応工程式中、 A^b は、単結合またはC 1～8のアルキレン基を表わし、 A^{b1} は、C 7または8のアルキレン基を表わし、 A^{b2} は、C 5または6のアルキレン基を表わし、 A^{bb} は、単結合またはC 1～6のアルキレン基を表わし、 A^c は、単結合またはC 1～8のアルキレン基を表わし、 A^{c1} は、C 1～7のアルキレン基を表わし、 A^{c2} は、C 2～8のアルキレン基を表わし、 A^d は、C 1～6のアルキレン基を表わし、 A^e は、C 1～6のアルキレン基 (ただし、 A^d と A^e の炭素の合計数は7以下である。)を表わし、 A^f は、単結合またはC 1～6のアルキレン基を表わし、 A^g は、C 1～7のアルキレン基 (ただし、 A^f と A^g の炭素の合計数は7以下である。)を表わし、 A^h は、C 1～7のアルキレン基を表わし、 A^i は、C 1～6のアルキレン基を表わし、 A^j は、C 2～8のアルケニレン基を表わし、

【0092】 R^{3a} は、C 1～4のアルキル基またはC 2～5のアシル基または酸で除去できる基 (例えば、C 2～4のアルコシアルキル基)を表わし、 R^{5a} はC 1～7のアルキル基、 OR^{6a} 基(基中、 R^{6a} はC 1～4のアルキル基、C 2～5のアシル基、酸で除去できる基 (例えば、C 2～4のアルコシアルキル基)、フェニル基またはフェニル-C 1～4アルキル基を表わす。)、ハ

(36)

ロゲン原子、フェニル基またはフェニル-C 1~4アルキル基を表わし、R^bは、C 1~4のアルキル基を表わし、R^cは、C 1~4のアルキル基を表わし、R^dは、水素原子またはC 1~5のアルキル基を表わし、R^eは、水素原子またはC 1~4のアルキル基を表わし、Ph^fは、フェニル基を表わし、Et^gは、エチル基を表わし、AcSKは、チオ酢酸カリウムを表わし、CANは、セリウムアンモニウムニトレートを表わし、9-BBNは、9-ボラビシクロ [3. 3. 1] ノナンを表わす。

【0093】本発明におけるその他の出発物質および各試薬は、それ自体公知であるか、または公知の方法により製造することができる。例えば、一般式 (V) で示される化合物の製造方法は、特開昭53-147069号明細書に開示されている。また、一般式 (XV) で示される化合物はPCT出願番号JP95/294号明細書に開示されている。

【0094】反応生成物は、通常の精製手段、例えば常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後行なってもよい。

【0095】

【発明の効果】本発明化合物のメイラード反応阻害作用は種々のタンパク質と種々の糖を用いるスクリーニング系により確認された。例えば、以下に述べるスクリーニング系により確認された。

(1) 実験方法

リゾチームとフルクトースを0.2Mリン酸ナトリウム緩衝液 (pH 7.4) にそれぞれ10mg/ml, 100mMの濃度となるように溶解し、37℃で3日間インキュベーションした後、一定量を取り出しSDS-PAGEを用い、電気泳動を行なった。電気泳動後、0.2%クーマシー・ブリリアント・ブルー (Coomassie Brilliant Blue) R-250で染色後、デンシトメーターにより二量体の生成量を定量した。本発明化合物はインキュベーション前に添加し、さまざまな濃度における二量体生成に対する抑制効果を調べて、IC₅₀値を求めた。

(2) 結果を表25に示す。

【0096】

【表25】

実施例番号	IC ₅₀ (μM)
1	4.4
1 (1)	2.9
1 (5)	9.2
1 (30)	4.4
1 (37)	1.5
1 (40)	2.7
1 (44)	5.5

【0097】本発明化合物の抗酸化作用は以下に述べる過酸化脂質生成抑制効果を調べるスクリーニング系により確認された。

(1) 実験方法

一晩絶食させた雄性 Sprague Dawley ラットをエーテル麻酔下、氷冷した0.9%塩化ナトリウム水溶液で門脈より灌流し、肝組織を摘出した。摘出肝を氷冷した1.15%塩化カリウム水溶液を用い、10%ホモジネートとした。得られたホモジネート200μlにFeCl₂ 200mMを加え、37℃で1時間インキュベートした。オオカワ (Ohkawa) らの方法 [Analytical Biochemistry, 95, 351 (1979) 参照] に従い、過酸化脂質の生成量をチオバルビツール酸 (TBA) 法により測定した。本発明化合物は、インキュベーション前に添加し、その効果を調べ、IC₅₀値を算出した。

(2) 結果を表26に示す。

【0098】

【表26】

実施例番号	IC ₅₀ (μM)
1	3.8
1 (5)	3.7
1 (29)	2.9
1 (32)	1.8
1 (39)	0.82
1 (25)	1.6
1 (47)	0.56
1 (41)	0.45
3	0.96

【0099】表25および表26から、本発明化合物、その非毒性塩およびその酸付加塩はメイラード反応阻害作用および抗酸化作用を有することがわかる。

【0100】

【毒性】本発明化合物の毒性は十分に低いものであり、医薬品として十分安全に使用できることが確認された。

【0101】

【医薬品への適用】一般式 (I) で示される本発明化合物、およびそれらの酸付加塩は、メイラード反応を阻害するので、種々の糖尿病合併症、例えば冠動脈性心疾患、末梢循環障害、脳血管障害、糖尿病性神経症、腎症、動脈硬化、関節硬化症、白内障および網膜症、また老化により引き起こされる疾患、例えばアテローム性動脈硬化症、老人性白内障および癌の治療および/または予防に有用である。また、一般式 (I) で示される本発明化合物、およびそれらの酸付加塩は、抗酸化作用、すなわち、フリーラジカルの反応を抑制する作用をも併せ持つため、過酸化脂質産生が原因となる種々の疾患、例えば動脈硬化、糖尿病、心筋梗塞、末梢循環障害、脳血管障害、癌、炎症、消化器疾患および老化の治療および/または予防に有用である。

【0102】一般式 (I) で示される本発明化合物、お

(37)

よびそれらの酸付加塩を上記の目的で用いるには、通常全身的あるいは局所的に、経口または非経口で投与される。投与量は年令、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常成人ひとり当たり、一回につき $1\text{ mg} \sim 1000\text{ mg}$ の範囲で1日1回から数回経口投与されるか、あるいは成人ひとり当たり、一回につき $0.1\text{ mg} \sim 100\text{ mg}$ の範囲で1日1回から数回非経口投与（好ましくは静脈内投与）される。もちろん前記したように、投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

【0103】本発明化合物を投与する際には、経口投与のための固体組成物、液体組成物およびその他の組成物、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等が用いられる。

【0104】経口投与のための固体組成物には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤などが含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。このような固体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えばヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有してもよい。錠剤または丸剤は必要により白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよいし、また2以上の層で被膜してもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤（例えば精製水、エタノール）を含んでもよい。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有してもよい。経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により処方されるスプレー剤が含まれる。この組成物は不活性な希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸を含有してもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第2868691号および同第3095355号明細書に詳しく記載されている。

【0105】本発明による非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性または非水性的の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性的の溶液剤、懸濁剤としては、例え

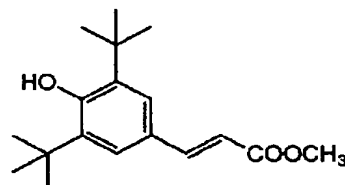
ば注射用蒸留水および生理食塩水が含まれる。非水性的の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通する過、殺菌剤の配合または照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水または無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。非経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟膏のような塗布剤、直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

【0106】

【参考例および実施例】以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。クロマトグラフィーによる分離の箇所に記載されているカッコ内の溶媒は、使用した展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。また、NMRの箇所に記載されているカッコ内は測定溶媒を示している。

【0107】参考例1

【化65】

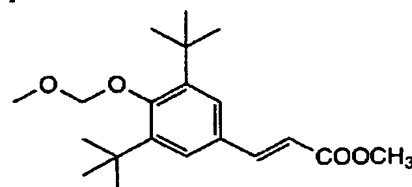


【0108】3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド (11.7 g) とトリフェニルホスホリデン酢酸メチルエステル (18.4 g) のベンゼン溶液 (50 ml) をアルゴン下、1時間還流し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル：*n*-ヘキサン = 1 : 10 → 5 : 1）で精製して、下記の物性値を有する標題化合物 (14.1 g) を得た。

TLC : R_f 0.51 (酢酸エチル：*n*-ヘキサン = 1 : 5)。

【0109】参考例2

【化66】



【0110】水素化ナトリウム (60%含有 ; 1.65 g) のジメチルホルムアミド (DMF) 懸濁液に、-78

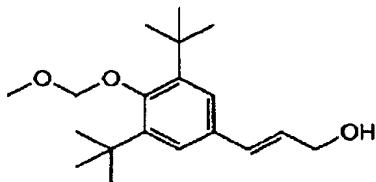
(38)

℃、アルゴン下で参考例1で製造した化合物(8.0g)のDMF溶液(20ml)を加えた。混合物を0℃で15分間撹拌した。反応混合物に0℃でメトキシメチルクロライド(2.5ml)を加え、10分間撹拌し、さらに室温で2時間撹拌した。さらに、水素化ナトリウム(60%含有; 0.83g)およびメトキシメチルクロライド(1.2ml)を加え、室温で1時間撹拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィ(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:20)で精製して、下記の物性値を有する標題化合物(8.80g)を得た。

【0111】TLC: Rf 0.40 (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:9)、
NMR (CDCl₃): δ 7.65(1H, d), 7.44(2H, s), 6.34(1H, d), 4.91(2H, s), 3.80(3H, s), 3.65(3H, s), 1.45(18H, s)。

【0112】参考例3

【化67】

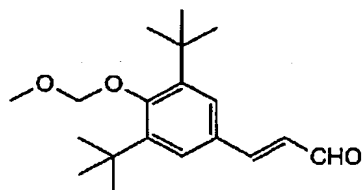


【0113】参考例2で製造した化合物(8.79g)の塩化メチレン溶液(30ml)に、-78℃、アルゴン下で、1Mジイソブチルアルミニウムハイドライドのトルエン溶液(65.7ml)を加えた。混合溶液を-78℃で30分間撹拌した。反応溶液に水を加え、1N塩酸で中和し、クエン酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィ(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:6)で精製して、下記の物性値を有する標題化合物(8.03g)を得た。

【0114】TLC: Rf 0.11 (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:9)、
NMR (CDCl₃): δ 7.30(2H, s), 6.57(1H, d), 6.27(1H, dt), 4.89(2H, s), 4.30(2H, s), 3.64(3H, s), 1.45(18H, s)。

【0115】参考例4

【化68】



【0116】参考例3で製造した化合物(8.0g)の塩

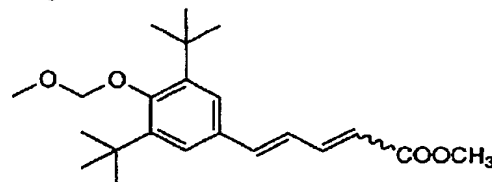
化メチレン溶液(25ml)に、トリエチルアミン(30ml)、ジメチルスルホキシド(DMSO)(25ml)およびスルファートリオキシドピリジン錯体(16.6g)を0℃、アルゴン下で加えた。混合物を0℃で5分間撹拌した後、さらに室温で30分間撹拌した。反応溶液を酢酸エチルと水の混合溶液に注いだ。有機層を飽和食塩水、クエン酸、飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウムおよび飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

【0117】TLC: Rf 0.80 (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:4)、

NMR (CDCl₃): δ 9.68(1H, d), 7.49(2H, s), 7.45(1H, d), 6.65(1H, d), 4.93(2H, s), 3.66(3H, s), 1.46(18H, s)。

【0118】参考例5

【化69】

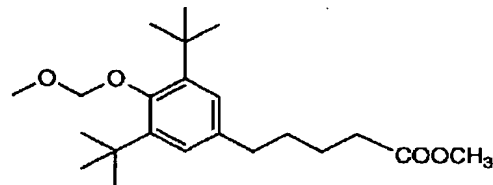


【0119】参考例4で製造した化合物とトリフェニルホスホリデン酢酸メチルエステル(17.52g)のベンゼン溶液(50ml)をアルゴン下、13時間還流し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィ(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:20)で精製して、下記の物性値を有する標題化合物(8.05g)を得た。

TLC: Rf 0.40 (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:10)。

【0120】参考例6

【化70】



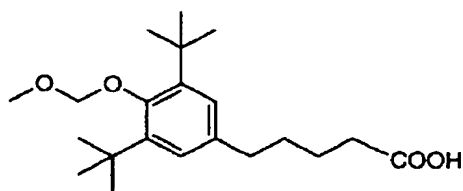
【0121】参考例5で製造した化合物(8.04g)およびパラジウム炭素(800mg)のメタノール溶液(20ml)を水素ガス下、室温で16時間撹拌した。反応溶液をセライトろ過し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィ(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:20)で精製して、下記の物性値を有する標題化合物(7.30g)を得た。

TLC: Rf 0.37 (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:10)。

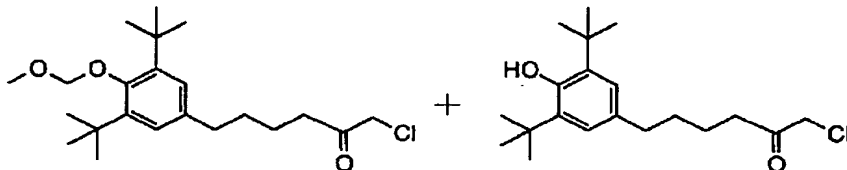
【0122】参考例7

【化71】

(39)



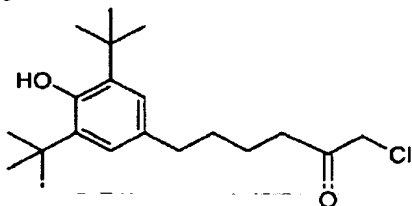
【0123】参考例6で製造した化合物 (3.65 g) のメタノール溶液 (10 ml) に、2 N水酸化ナトリウム (35 ml) を0℃で加えた。混合溶液を室温で6時間



【0125】参考例7で製造した化合物のベンゼン溶液 (10 ml) に、オキサリクロライド (1.05 ml) およびDMF (3滴) を0℃、アルゴン下で加えた。混合溶液を室温で1時間撹拌した。反応溶液を濃縮し、残留物をジエチルエーテルに溶解した。溶液に0℃で、ジアゾメタンのエタノール溶液をガスが発生しなくなるまで滴下し、さらに4 N塩酸の1, 4-ジオキサン (10 ml) 溶液を0℃でガスが発生しなくなるまで滴下した。溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル：n-ヘキサン=1：20) で精製して、標題の混合化合物 (3.54 g) を得た。

【0126】参考例9

【化73】



【0127】参考例8で製造した化合物は、水酸基が保護されている物とされていない物との混合物のため、その混合物の1, 4-ジオキサン (10 ml) と水 (0.5 ml) の混合溶液に、4 N塩酸の1, 4-ジオキサン溶液 (10 ml) を0℃で加えた。混合溶液を室温で12時間撹拌した。反応溶液を濃縮し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル：n-ヘキサン=1：20) で精製して、下記の物性値を有する標題化合物 (3.18 g) を得た。

【0128】TLC：Rf 0.42 (酢酸エチル：n-ヘキサン=1：10)、

NMR (CDCl₃)：δ 6.96(2H, s), 5.03(1H, s), 4.05(2H, s), 2.62(2H, t), 2.54(1H, t), 1.50-1.80(4H, m), 1.43(18H, s)。

撹拌し、濃縮した。残留物を1 N塩酸で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

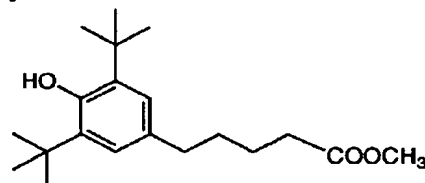
TLC：Rf 0.07 (酢酸エチル：n-ヘキサン=1：10)。

【0124】参考例8

【化72】

【0129】参考例10

【化74】



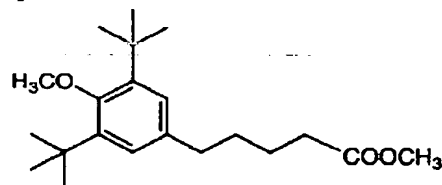
【0130】参考例6で製造した化合物 (3.65 g) を用い、参考例9と同様に操作して、下記の物性値を有する標題化合物 (3.58 g) を得た。

TLC：Rf 0.41 (酢酸エチル：n-ヘキサン=1：10)、

NMR (CDCl₃)：δ 6.96(2H, s), 5.03(1H, s), 3.67(3H, s), 2.53(2H, t), 2.35(1H, t), 1.50-1.80(4H, m), 1.43(18H, s)。

【0131】参考例11

【化75】



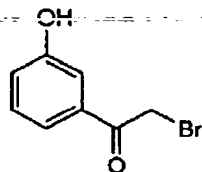
【0132】参考例10で製造した化合物 (3.20 g) のDMF溶液 (25 ml) に、水素化ナトリウム (60% 含有；1.20 g) を加えた。懸濁液を0℃で30分間撹拌した。反応混合物にヨウ化メタン (2.49 ml) を0℃で加えた。混合物を室温で24時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウムを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウムおよび飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル：n-ヘキサン=1：20) で精製して、下記の物性値を有する標題化合物 (3.30 g) を得た。

(40)

TLC: Rf 0.38 (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:10)。

【0133】参考例12

【化76】

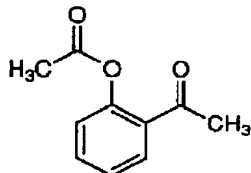


【0134】3'-ヒドロキシアセトフェノン (1.0 g) の酢酸およびテトラヒドロフラン (THF) の混合溶液 (3.0 ml + 0.5 ml) に、臭素 (378 μ l) をゆっくり加えた。混合物を室温で1.5時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム、水および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:5) で精製して、下記の物性値を有する標題化合物 (1.10 g) を得た。

TLC: Rf 0.32 (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:3)。

【0135】参考例13

【化77】

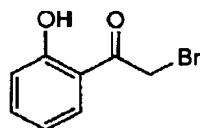


【0136】2'-ヒドロキシアセトフェノン (1.5 g) の塩化メチレン溶液 (10 ml) に、ピリジン (1.5 ml)、無水酢酸 (1.5 ml) および4-ジメチルアミノピリジン (0.03 g) を加えた。混合溶液を室温で3時間攪拌し、濃縮した。残留物を酢酸エチルで希釈し、水、1 N塩酸および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して、下記の物性値を有する標題化合物 (2.8 g) を得た。

TLC: Rf 0.15 (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:10)。

【0137】参考例14

【化78】



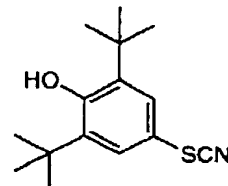
【0138】参考例13で製造した化合物 (800 mg) のTHF溶液 (10 ml) に、ピリジニウム・プロマイド・パープロマイド (1.58 g) を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し

た。残留物を一晩放置した後、カラムクロマトグラフィ (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:20) で精製して、下記の物性値を有する標題化合物 (593 mg) を得た。

TLC: Rf 0.30 (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:3)。

【0139】参考例15

【化79】

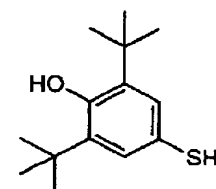


【0140】2,6-ジイソプロピルフェノール (5.0 g) およびチオシアン酸アンモニウム (3.9 g) のメタノール溶液 (25 ml) に、塩素ガスを20分間0℃で注入した後、アルゴン置換し、アンモニアガスを20分間0℃で注入し、さらに30分間攪拌した。反応溶液を氷水中に注ぎ、一晩放置後、沈殿物をろ取した。沈殿物をカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:15) で精製して、下記の物性値を有する標題化合物 (5.2 g) を得た。

TLC: Rf 0.38 (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:15)。

【0141】参考例16

【化80】

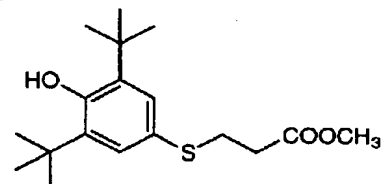


【0142】参考例15で製造した化合物 (4.8 g) のアセトン溶液 (20 ml) に、トリフェニルホスフィン (4.8 g) および水 (0.66 ml) を0℃で加えた後、室温で3時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:30) で精製して、下記の物性値を有する標題化合物 (3.0 g) を得た。

TLC: Rf 0.58 (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:5)。

【0143】参考例17

【化81】



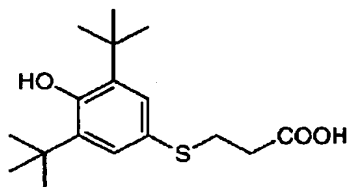
(41)

【0144】参考例16で製造した化合物(817mg)のメタノール溶液(5ml)に、トリエチルアミン(82 μ l)およびアクリル酸メチル(927 μ l)を加え、室温で20分間攪拌した。反応溶液を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィ(酢酸エチル：n-ヘキサン=1：20)で精製して、下記の物性値を有する標題化合物(817mg)を得た。

TLC：Rf 0.15 (酢酸エチル：n-ヘキサン=1：20)。

【0145】参考例18

【化82】

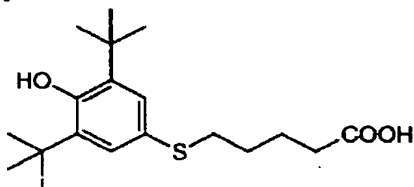


【0146】参考例17で製造した化合物(815mg)のメタノール溶液(5ml)に、水酸化リチウム(528mg)水溶液を加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液を濃縮した。残留物に1N塩酸水溶液をpHが1になるまで加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して、下記の物性値を有する標題化合物(776mg)を得た。

TLC：Rf 0.34 (酢酸エチル：n-ヘキサン=1：1)

【0147】参考例19

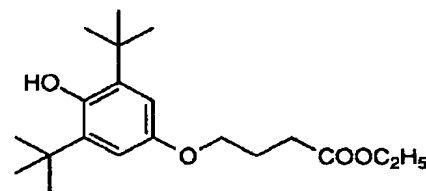
【化83】



【0148】参考例16で製造した化合物(760mg)のDMF溶液(15ml)に、ジイソプロピルエチルアミン(667 μ l)および5-ブロム吉草酸(694mg)を加え、室温で一晩攪拌した。反応溶液に、氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィ(クロロホルム：メタノール=20：1)で精製して、標題化合物(485mg)を得た。

【0149】参考例20

【化84】

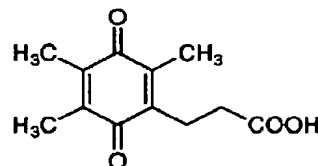


【0150】2,5-ジ-tert-ブチルヒドロキノン(1.8g)のDMF溶液(15ml)に、水素化ナトリウム(356mg)を0℃で加え、室温で30分間攪拌した。反応溶液に4-ブロムブチル酸エチル(1.3ml)を0℃で加え、60℃で一晩攪拌した。反応溶液に、氷水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をカラムクロマトグラフィ(酢酸エチル：n-ヘキサン=1：30)で精製して、下記の物性値を有する標題化合物(1.73g)を得た。

TLC：Rf 0.66 (酢酸エチル：n-ヘキサン=1：3)。

【0151】参考例21

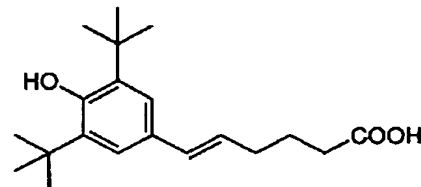
【化85】



【0152】3,6-ジメトキシ-2,4,5-トリメチルベンズアルデヒドを用いて、参考例1→参考例6→参考例7と同様にして得られた、3-(3,6-ジメトキシ-2,4,5-トリメチルフェニル)プロパン酸(2.07g)の50%アセトニトリル水溶液(50ml)に、0℃でセリウムアンモニウムニトレート(9.92g)の50%アセトニトリル水溶液(25ml)を加え、15分間攪拌した。反応溶液に、炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮して標題化合物(0.91g)を得た。

【0153】参考例22

【化86】



【0154】水素化ナトリウム(60%含有；865mg)のDMSO溶液(20ml)懸濁液を、70℃で1時間攪拌した。5-(トリフェニルホスフィン)ペンタン酸ブロマイド(4.78g)のDMSO溶液(10ml)を、10～20℃で滴下し、室温で30分間攪拌した。

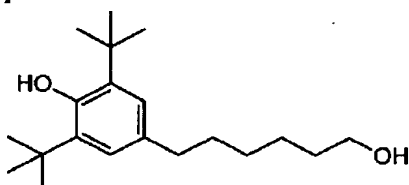
(42)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-ベンズアルデヒド (1.00 g) のDMSO溶液 (10 ml) を10~20℃で滴下し、室温で一晩撹拌した。反応溶液を水に注ぎ、2 N塩酸を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:3) で精製して、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.15 (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:3)。

【0155】参考例23

【化87】

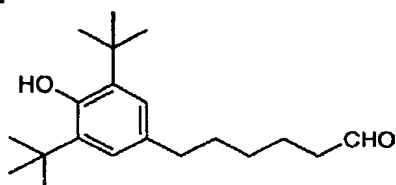


【0156】参考例22で製造した化合物を用いて、参考例6と同様に操作して得られた化合物、6-(3, 5-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-5-ヘキセン酸 (100 mg) のTHF溶液 (3 ml) に、0℃でリチウムアルミニウムハイドライド (30 mg) を加え、室温で1時間撹拌した。反応溶液に、飽和硫酸ナトリウム水溶液を滴下し撹拌後、硫酸ナトリウムを加え、ろ過した。ろ液を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:5→1:3) で精製して、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.20 (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:3)。

【0157】参考例24

【化88】



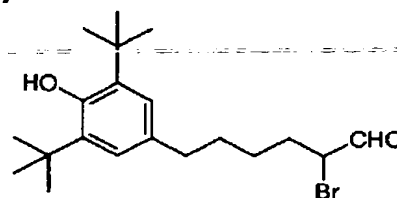
【0158】オキサリクロライド (0.025 ml) の塩化メチレン溶液 (1 ml) を-70℃に冷却した。そこにDMSO (0.04 ml) の塩化メチレン溶液 (1 ml) を滴下した。混合溶液を10分間撹拌した。反応溶液に、参考例23で製造した化合物の塩化メチレン溶液 (1 ml) を加え30分間撹拌した。反応溶液に、トリエチルアミン (0.2 ml) を加え、ドライアイス浴を外して30分間撹拌した。反応溶液をエーテルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.59 (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:

3)。

【0159】参考例25

【化89】

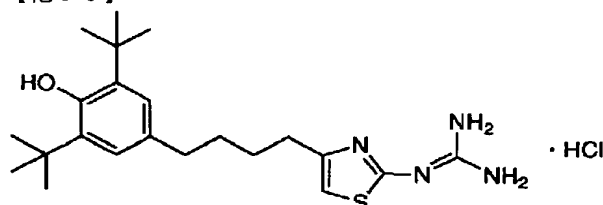


【0160】参考例24で製造した化合物のクロロホルム溶液 (10 ml) に、臭素 (0.07 ml) のクロロホルム溶液 (0.25 ml) を、-20℃で滴下した。混合溶液を-20℃で1時間撹拌後、室温に戻した。再び-20℃に冷却し、臭素 (0.04 ml) のクロロホルム溶液 (0.12 ml) を滴下し、-20℃で30分間撹拌した。反応溶液を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:30) で精製して、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.43 (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:10)。

【0161】実施例1

【化90】



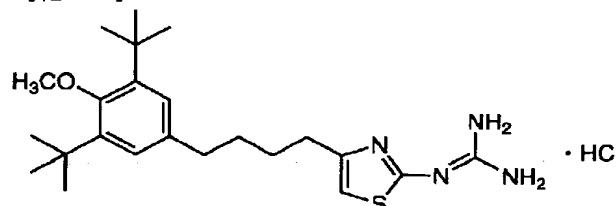
【0162】参考例9で製造した化合物 (2.0 g) およびグアニジノチオウレア (662 mg) のメタノール溶液 (20 ml) を12時間還流した。反応溶液を濃縮し、ジエチルエーテルで再結晶して、下記の物性値を有する標題化合物 (2.42 g) を得た。

【0163】TLC: Rf 0.34 (酢酸エチル: 酢酸: 水=20:1:1)、

NMR (CDCl₃): δ 6.96(2H, s), 6.46(1H, s), 5.04(1H, s), 2.67(2H, t), 2.54(2H, t), 1.70-1.62(4H, m), 1.43(18H, s)。

【0164】実施例1 (1)

【化91】



【0165】参考例11で製造した化合物を用いて、参考例7→参考例8→実施例1と同様に操作して、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

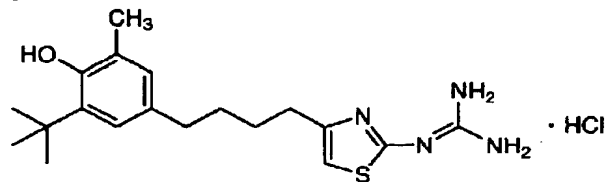
TLC: Rf 0.33 (酢酸エチル: 酢酸: 水=20:

(43)

1 : 1) 、
NMR (CDCl₃) : δ 7.02(2H, s), 6.46(1H, s), 3.67(3H, s), 2.66(2H, t), 2.55(2H, t), 1.73-1.65(4H, m), 1.41(18H, s)。

【0166】実施例1 (2)

【化92】



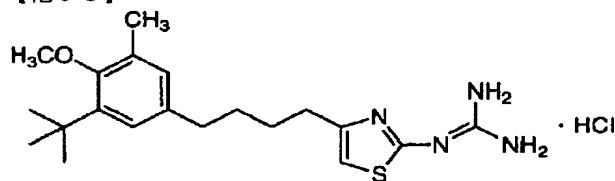
【0167】相当するアルデヒドを用いて、参考例1→参考例2→参考例3→参考例4→参考例5→参考例6→参考例7→参考例8→参考例9→実施例1と同様に操作して、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.34 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 20 : 1 : 1) 、

NMR (CDCl₃) : δ 6.91(1H, d), 6.79(1H, d), 6.45(1H, s), 4.89(1H, s), 2.64(2H, t), 2.52(2H, t), 2.24(3H, s), 1.68-1.58(4H, m), 1.39(9H, s)。

【0168】実施例1 (3)

【化93】



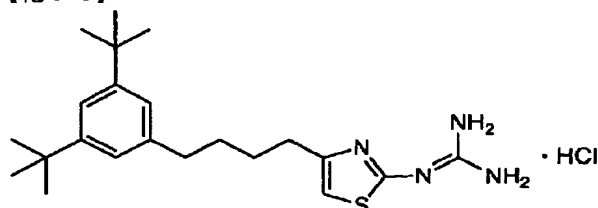
【0169】相当するアルデヒドを用いて、参考例1→参考例2→参考例3→参考例4→参考例5→参考例6→参考例10→参考例11→参考例7→参考例8→実施例1と同様に操作して、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.35 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 20 : 1 : 1) 、

NMR (CDCl₃) : δ 6.94(1H, d), 6.85(1H, d), 6.46(1H, s), 3.75(3H, s), 2.66(2H, t), 2.54(2H, t), 2.29(3H, s), 1.70-1.60(4H, m), 1.37(9H, s)。

【0170】実施例1 (4)

【化94】



【0171】相当するアルデヒドを用いて、参考例1→参考例3→参考例4→参考例5→参考例6→参考例7→参考例8→実施例1と同様に操作して、下記の物性値を

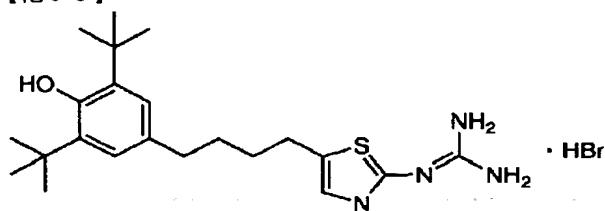
有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.44 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 20 : 1 : 1) 、

NMR (CDCl₃) : δ 7.25(1H, s), 7.02(2H, d), 6.44(1H, s), 2.70-2.58(4H, m), 1.75-1.60(4H, m), 1.30(18H, s)。

【0172】実施例1 (5)

【化95】



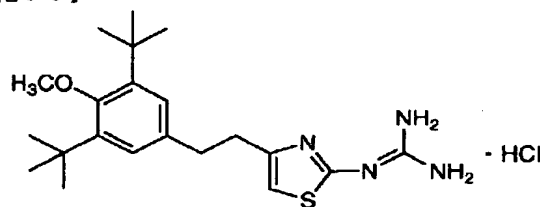
【0173】参考例25で製造した化合物を用いて、実施例1と同様に操作して下記の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.49 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 2 : 1) 、

NMR (CD₃OD) : δ 7.12(1H, s), 6.93(2H, s), 2.80(2H, t), 2.54(2H, t), 1.73-1.52(4H, m), 1.41(18H, s)。

【0174】実施例1 (6)

【化96】



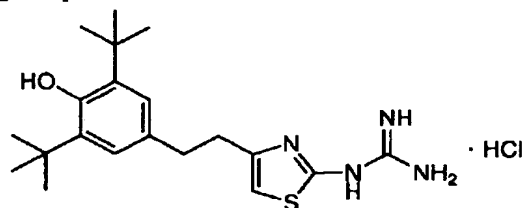
【0175】参考例1で製造した化合物を用いて、参考例11→参考例6→参考例7→参考例8→実施例1と同様に操作して、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.73 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 20 : 1 : 1) 、

NMR (CDCl₃) : δ 7.04(2H, s), 6.22(1H, s), 3.67(3H, s), 2.88(4H, s), 1.41(18H, s)。

【0176】実施例1 (7)

【化97】



【0177】参考例2で製造した化合物を用いて、参考例6→参考例7→参考例8→参考例9→実施例1と同様に操作して、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.78 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 12 : 2 : 1) 、

(44)

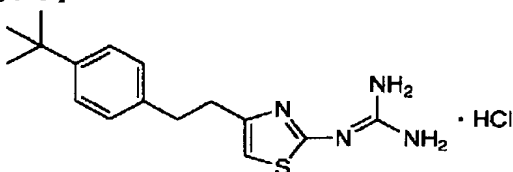
NMR (DMSO- d_6) : δ 8.28-8.25(4H, m), 6.87(2H, s), 6.69(1H, s), 2.84(4H, s), 1.35(18H, s)。

【0178】実施例1(8)～1(11)

相当するアルデヒドを用いて、参考例1→参考例6→参考例7→参考例8→実施例1と同様に操作して、下記の化合物を得た。

【0179】実施例1(8)

【化98】

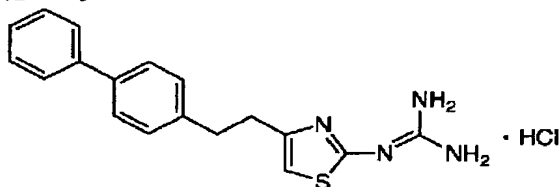


【0180】TLC : R_f 0.37 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 20 : 1 : 1)、

NMR (CDCl₃ + CD₃OD (1滴)) : δ 7.33-7.28(2H, m), 7.12-7.10(2H, m), 6.47(1H, s), 2.93(4H, s), 1.30(9H, s)。

【0181】実施例1(9)

【化99】

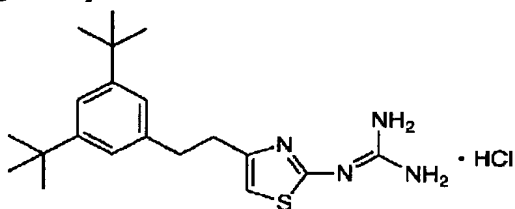


【0182】TLC : R_f 0.35 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 20 : 1 : 1)、

NMR (CD₃OD) : δ 7.90-7.25(9H, m), 6.74(1H, s), 3.04(4H, s)。

【0183】実施例1(10)

【化100】

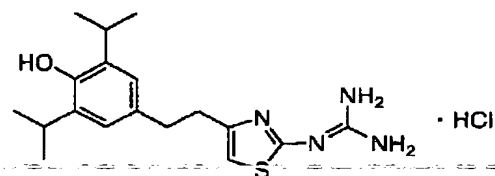


【0184】TLC : R_f 0.37 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 20 : 1 : 1)、

NMR (CDCl₃) : δ 7.26(1H, s), 7.00(2H, d), 6.47(1H, s), 2.94(4H, s), 1.31(18H, s)。

【0185】実施例1(11)

【化101】



【0186】TLC : R_f 0.39 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 20 : 1 : 1)、

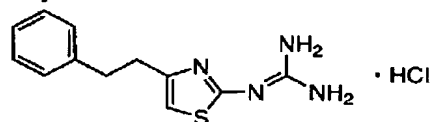
NMR (CDCl₃) : δ 6.79(2H, s), 6.47(1H, s), 5.16(1H, s), 3.28-3.14(2H, m), 2.93-2.86(4H, m), 1.22(12H, d)。

【0187】実施例1(12)～(20)

相当するカルボン酸を用いて、参考例8→実施例1と同様に操作して、下記の化合物を得た。

【0188】実施例1(12)

【化102】

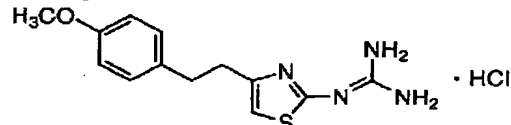


【0189】TLC : R_f 0.44 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 20 : 2 : 1)、

NMR (CDCl₃ : CD₃OD = 20 : 1) : δ 7.31-7.14(5H, m), 6.33(1H, s), 3.45(4H, s)。

【0190】実施例1(13)

【化103】

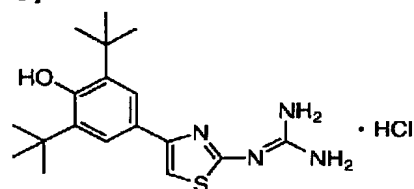


【0191】TLC : R_f 0.43 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 20 : 2 : 1)、

NMR (CDCl₃ : CD₃OD = 20 : 1) : δ 7.09-6.80(4H, m), 6.41(1H, s), 3.79(4H, s), 2.90(2H, s)。

【0192】実施例1(14)

【化104】



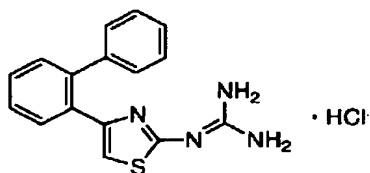
【0193】TLC : R_f 0.55 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 20 : 1 : 1)、

NMR (CDCl₃) : δ 7.58(2H, s), 6.68(1H, s), 1.46(18H, s)。

【0194】実施例1(15)

【化105】

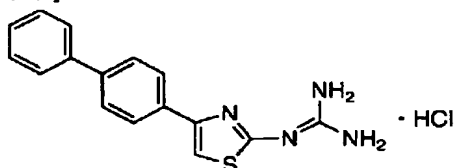
(45)



【0195】TLC: Rf 0.64 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 16 : 3 : 1)、
NMR (DMSO-d₆): δ 12.35 (1H, brs), 7.89 (4H, brs), 7.75 (1H, m), 7.48 (2H, t), 7.34 (4H, m), 7.17 (2H, m), 7.08 (1H, s)。

【0196】実施例1 (16)

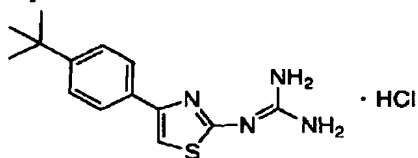
【化106】



【0197】TLC: Rf 0.65 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 8 : 1 : 1)、
NMR (DMSO-d₆): δ 12.63 (1H, brs), 8.36 (4H, brs), 8.05 (2H, d), 7.83 (1H, s), 7.74 (4H, m), 7.45 (3H, m)。

【0198】実施例1 (17)

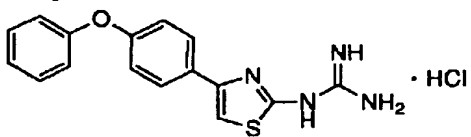
【化107】



【0199】TLC: Rf 0.76 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 16 : 3 : 1)、
NMR (DMSO-d₆): δ 12.58 (1H, brs), 8.34 (4H, brs), 7.85 (2H, d), 7.68 (1H, s), 7.45 (2H, d, J=8Hz), 1.31 (9H, s)。

【0200】実施例1 (18)

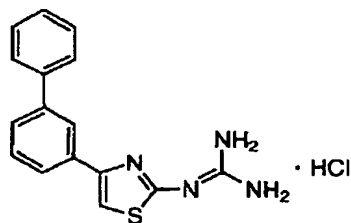
【化108】



【0201】TLC: Rf 0.49 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 18 : 1 : 1)、
NMR (DMSO-d₆): δ 12.60 (1H, brs), 8.27 (4H, brs), 7.97 (2H, dd), 7.66 (1H, s), 7.42 (2H, m), 7.18 (2H, m), 7.06 (4H, m)。

【0202】実施例1 (19)

【化109】

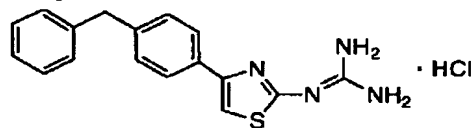


【0203】TLC: Rf 0.38 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 18 : 1 : 1)、

NMR (DMSO-d₆): δ 12.67 (1H, brs), 8.37 (4H, brs), 8.18 (1H, s), 7.99-7.91 (2H, m), 7.78-7.36 (7H, m)。

【0204】実施例1 (20)

【化110】

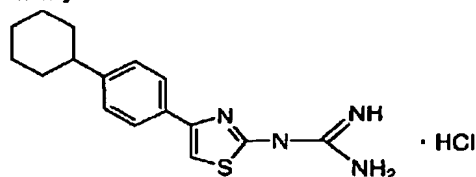


【0205】TLC: Rf 0.39 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 18 : 1 : 1)、

NMR (DMSO-d₆): δ 12.57 (1H, brs), 8.32 (4H, brs), 7.85 (2H, d), 7.68 (1H, s), 7.34-7.19 (7H, m), 3.98 (2H, s)。

【0206】実施例1 (21)

【化111】

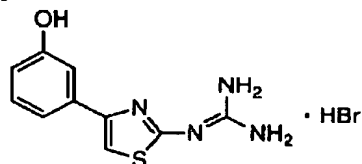


【0207】TLC: Rf 0.40 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 18 : 1 : 1)、

NMR (DMSO-d₆): δ 12.67 (1H, brs), 8.37 (4H, brs), 7.85 (2H, d), 7.67 (1H, s), 7.27 (2H, d), 2.51 (1H, m), 1.78 (5H, m), 1.40 (5H, m)。

【0208】実施例1 (22)

【化112】



【0209】参考例12で製造した化合物を用いて、実施例1と同様に操作して、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.51 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 15 : 4 : 1)、

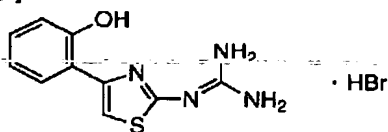
NMR (DMSO-d₆): δ 11.99 (1H, brs), 9.52 (1H, s),

(46)

8.27(4H, s), 7.66(1H, s), 7.27(3H, m), 6.78(1H, m)。

【0210】実施例1(23)

【化113】



【0211】参考例14で製造した化合物を用いて、実施例1と同様に操作して、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

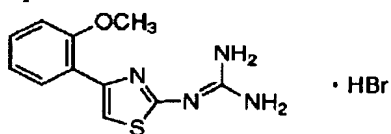
TLC: Rf 0.64 (クロロホルム:メタノール:酢酸=15:4:1)、

NMR (DMSO-d₆): δ 11.91(1H, brs), 10.27(1H, s), 8.23(4H, s), 7.96(1H, dd), 7.81(1H, s), 7.17(1H, m), 6.93(2H, m)。

【0212】実施例1(24)~1(28)
2-ブromo-3'-メトキシアセトフェノン、4-(クロロアセチル)カテコール、2, 3'-ジクロロ-4', 6'-ジメトキシ-2'-ヒドロキシアセトフェノン、2-クロロアセトフェノンまたは2-ブromo-2'-アセトナフテンを用いて、それぞれ実施例1と同様に操作して、下記の化合物を得た。

【0213】実施例1(24)

【化114】

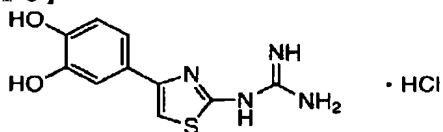


【0214】TLC: Rf 0.68 (クロロホルム:メタノール:酢酸=15:4:1)、

NMR (DMSO-d₆): δ 11.95(1H, brs), 8.24(4H, s), 8.04(1H, d), 7.77(1H, s), 7.36(1H, m), 7.09(2H, m), 3.93(3H, s)。

【0215】実施例1(25)

【化115】

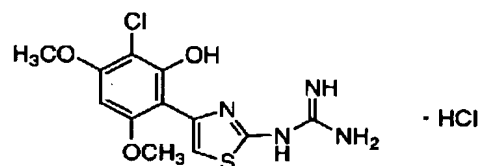


【0216】TLC: Rf 0.22 (クロロホルム:メタノール:酢酸=15:2:1)、

NMR (DMSO-d₆): δ 12.51(1H, br), 9.25(1H, brs), 9.04(1H, brs), 8.35(4H, brs), 7.39(1H, s), 7.29(1H, d), 7.21(1H, dd), 6.79(1H, d)。

【0217】実施例1(26)

【化116】

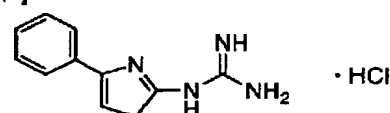


【0218】TLC: Rf 0.46 (クロロホルム:メタノール=9:1)、

NMR (DMSO-d₆): δ 13.75(1H, brs), 7.23(1H, s), 6.49(4H, brs), 6.36(1H, s), 3.92(3H, s), 3.89(3H, s)。

【0219】実施例1(27)

【化117】

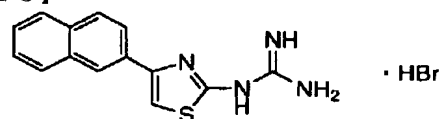


【0220】TLC: Rf 0.53 (クロロホルム:メタノール:酢酸=16:3:1)、

NMR (DMSO-d₆): δ 12.68(1H, brs), 8.36(4H, s), 7.96(2H, d), 7.76(1H, s), 7.50-7.30(3H, m)。

【0221】実施例1(28)

【化118】

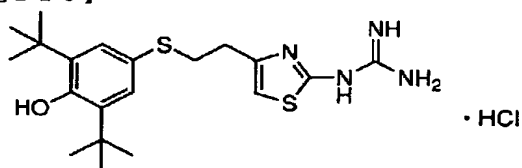


【0222】TLC: Rf 0.60 (クロロホルム:メタノール:酢酸=16:3:1)、

NMR (DMSO-d₆): δ 12.04(1H, brs), 8.55(1H, s), 8.29(4H, brs), 8.15-7.85(5H, m), 7.63-7.45(2H, m)。

【0223】実施例1(29)

【化119】



【0224】参考例18で製造した化合物を用いて、参考例8および実施例1と同様に操作して、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

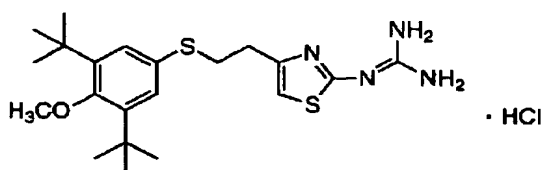
TLC: Rf 0.62 (酢酸エチル:酢酸:水=20:1:1)、

NMR (CDCl₃): δ 7.23(2H, s), 6.44(1H, s), 3.10(2H, t), 2.92(2H, t), 1.42(18H, s)。

【0225】実施例1(30)

【化120】

(47)



【0226】参考例17で製造した化合物を用いて、参考例11→参考例18→参考例8→実施例1と同様に操作して、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.37 (酢酸エチル: 酢酸: 水=20: 1: 1)、

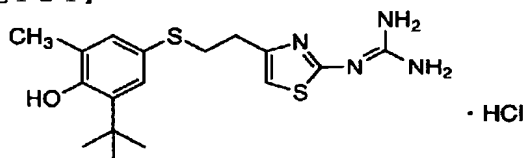
NMR (CDCl₃): δ 7.24(2H, s), 6.57(1H, s), 3.68(3H, s), 3.15(2H, t), 2.98(2H, t), 1.41(18H, s)。

【0227】実施例1(31)～1(32)

相当する化合物を用いて、参考例15→参考例16→参考例17→参考例18→参考例8→実施例1と同様に操作して、下記の化合物を得た。

【0228】実施例1(31)

【化121】

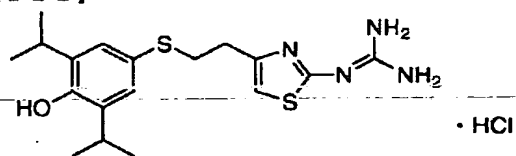


【0229】TLC: Rf 0.41 (酢酸エチル: 酢酸: 水=20: 1: 1)、

NMR (CDCl₃+CD₃OD(1滴)): δ 7.15(1H, d), 7.00(1H, d), 6.56(1H, s), 3.10(2H, t), 2.90(2H, t), 2.21(3H, s), 1.38(9H, s)。

【0230】実施例1(32)

【化122】



【0231】TLC: Rf 0.43 (酢酸エチル: 酢酸: 水=20: 1: 1)、

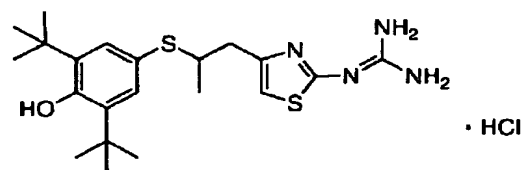
NMR (CDCl₃): δ 7.09(2H, s), 6.54(1H, s), 3.19-3.07(4H, m), 2.94-2.85(2H, m), 1.25(12H, d)。

【0232】実施例1(33)～1(34)

参考例16で製造した化合物および相当するカルボン酸誘導体を用いて、参考例18→参考例8→実施例1と同様に操作して、下記の化合物を得た。

【0233】実施例1(33)

【化123】

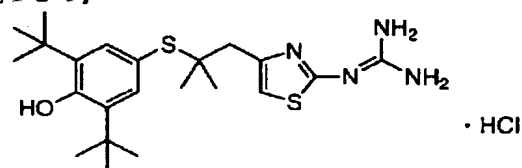


【0234】TLC: Rf 0.53 (酢酸エチル: 酢酸: 水=20: 1: 1)、

NMR (CDCl₃): δ 7.25(2H, s), 6.57(1H, s), 5.29(1H, s), 3.33(1H, m), 2.95(1H, dd), 2.72(1H, dd), 1.42(18H, s), 1.25(3H, d)。

【0235】実施例1(34)

【化124】

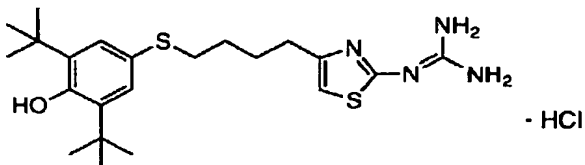


【0236】TLC: Rf 0.46 (酢酸エチル: 酢酸: 水=20: 1: 1)、

NMR (CDCl₃): δ 7.33(2H, s), 6.63(1H, s), 5.37(1H, s), 2.85(2H, s), 1.44(18H, s), 1.21(6H, s)。

【0237】実施例1(35)

【化125】



【0238】参考例19で製造した化合物を用いて、参考例8および実施例1と同様に操作して、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.44 (酢酸エチル: 酢酸: 水=20: 1: 1)、

NMR (CD₃OD): δ 7.20(2H, s), 6.71(1H, s), 2.82(2H, t), 2.68(2H, t), 1.81(2H, m), 1.62(2H, m), 1.40(18H, s)。

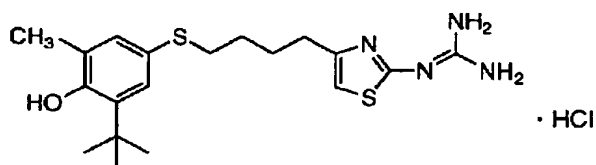
【0239】実施例1(36)～1(37)

相当する化合物を用いて、参考例15→参考例16→参考例19→参考例8→実施例1と同様に操作して、下記の化合物を得た。

【0240】実施例1(36)

【化126】

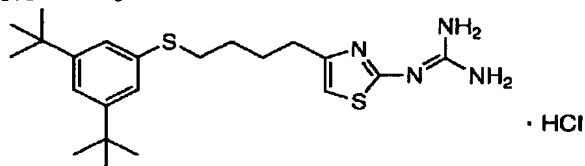
(48)



【0241】TLC : R f 0.42 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 20 : 1 : 1) 、
NMR (CDCl₃) : δ 7.17(1H, d), 7.04(1H, d), 6.43(1H, s), 5.06(1H, s), 2.81(2H, t), 2.61(2H, t), 2.23(3H, s), 1.80-1.56(4H, m), 1.36(9H, s)。

【0242】実施例1 (37)

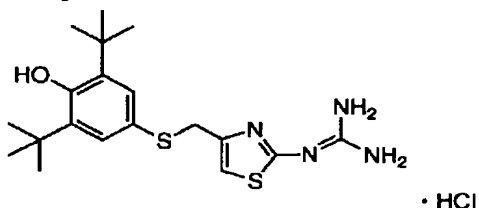
【化127】



【0243】TLC : R f 0.39 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 20 : 1 : 1) 、
NMR (CDCl₃) : δ 7.24(1H, d), 7.18(2H, d), 6.45(1H, s), 2.95(2H, t), 2.65(2H, t), 1.85-1.65(4H, m), 1.31(18H, s)。

【0244】実施例1 (38)

【化128】



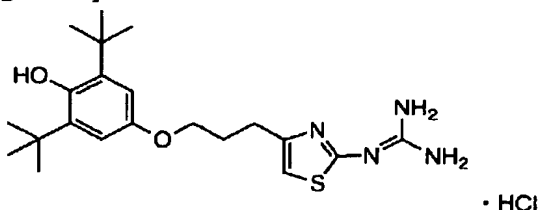
【0245】参考例16で製造した化合物および相当するカルボン酸誘導体を用いて、参考例19→参考例8→実施例1と同様に操作して、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : R f 0.57 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) 、

NMR (CDCl₃ : CD₃OD = 10 : 1) : δ 7.14(2H, s), 6.48(1H, s), 3.93(2H, s), 1.39(18H, s)。

【0246】実施例1 (39)

【化129】



【0247】参考例20で製造した化合物を用いて、参考例2→参考例7→参考例8→参考例9→実施例1と同

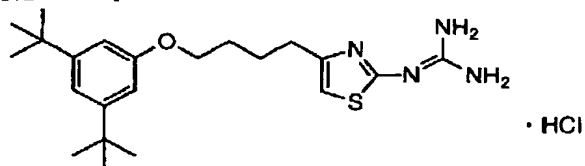
様に操作して、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : R f 0.35 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 20 : 1 : 1) 、

NMR (CDCl₃) : δ 6.74(2H, s), 6.32(1H, s), 3.94(2H, t), 3.49(1H, s), 2.79(2H, t), 2.11(2H, m), 1.42(18H, s)。

【0248】実施例1 (40)

【化130】



【0249】相当する化合物を用いて、参考例20→参考例7→参考例8→実施例1と同様に操作して、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : R f 0.40 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 20 : 1 : 1) 、

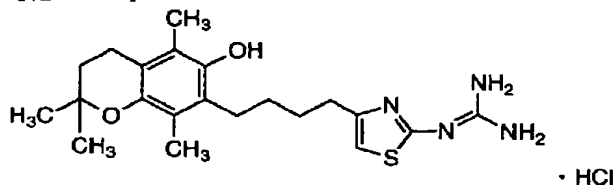
NMR (CDCl₃ + CD₃OD (1滴)) : δ 7.02(1H, d), 6.75(2H, d), 6.53(1H, s), 4.00(2H, t), 2.72(2H, t), 1.88-1.80(4H, m), 1.31(18H, s)。

【0250】実施例1 (41) ~ 1 (43)

PCT出願番号JP95/294号明細書に記載されている化合物、7-(2-ホルミルエチル)-6-メトキシメチルオキシ-2, 2, 5, 8-テトラメチルクロマン、5-(2-ホルミルエチル)-6-メトキシメチルオキシ-2, 2, 7, 8-テトラメチルクロマンまたは8-(2-ホルミルエチル)-6-メトキシメチルオキシ-2, 2, 5, 7-テトラメチルクロマンを用いて、それぞれ参考例5→参考例6→参考例7→参考例8→参考例9→実施例1と同様に操作して、下記の化合物を得た。

【0251】実施例1 (41)

【化131】



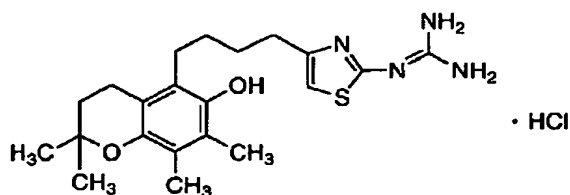
【0252】TLC : R f 0.55 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 15 : 2 : 1) 、

NMR (CD₃OD) : δ 6.75(1H, s), 2.76-2.53(6H, m), 2.08(3H, s), 2.03(3H, s), 1.85-1.65(4H, m), 1.60-1.40(2H, m), 1.24(6H, s)。

【0253】実施例1 (42)

【化132】

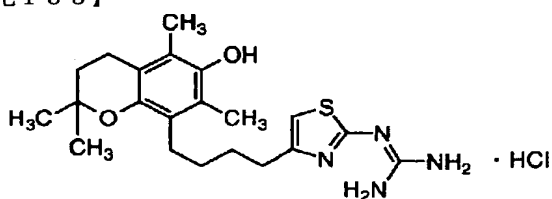
(49)



【0254】TLC: Rf 0.41 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 20: 2: 1)、
NMR (CD₃OD): δ 6.75 (1H, s), 2.77-2.53 (6H, m), 2.12 (3H, s), 2.04 (3H, s), 1.85-1.67 (4H, m), 1.60-1.40 (2H, m), 1.26 (6H, s)。

【0255】実施例1 (43)

【化133】



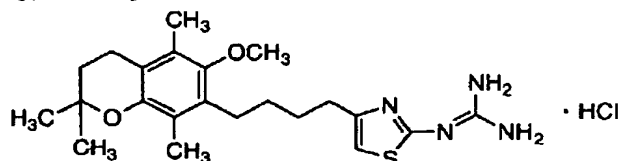
【0256】TLC: Rf 0.37 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 20: 2: 1)、
NMR (CD₃OD): δ 6.71 (1H, s), 2.78-2.53 (6H, m), 2.14 (3H, s), 2.09 (3H, s), 1.83-1.60 (4H, m), 1.60-1.38 (2H, m), 1.22 (6H, s)。

【0257】実施例1 (44) ~ 1 (46)

PCT出願番号JP95/294号明細書に記載されているかあるいはその明細書に記載の方法を用いて製造した化合物、7-(2-ホルミルエチル)-6-メトキシ-2, 2, 5, 8-テトラメチルクロマン、5-(2-ホルミルエチル)-6-メトキシ-2, 2, 7, 8-テトラメチルクロマンまたは8-(2-ホルミルエチル)-6-メトキシ-2, 2, 5, 7-テトラメチルクロマンを用いて、それぞれ参考例5→参考例6→参考例7→参考例8→実施例1と同様に操作して、下記の化合物を得た。

【0258】実施例1 (44)

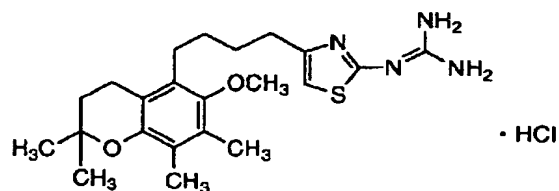
【化134】



【0259】TLC: Rf 0.60 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 15: 2: 1)、
NMR (CD₃OD): δ 6.73 (1H, s), 3.62 (3H, s), 2.78-2.55 (6H, m), 2.12 (3H, s), 2.04 (3H, s), 1.86-1.67 (4H, m), 1.60-1.40 (2H, m), 1.27 (6H, s)。

【0260】実施例1 (45)

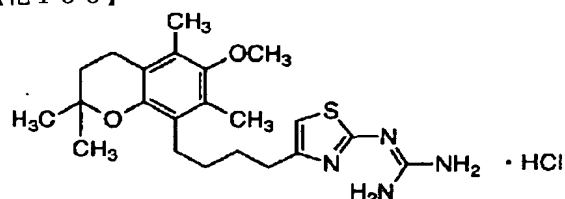
【化135】



【0261】TLC: Rf 0.38 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 20: 2: 1)、
NMR (CD₃OD): δ 6.76 (1H, s), 3.61 (3H, s), 2.78-2.53 (6H, m), 2.14 (3H, s), 2.04 (3H, s), 1.83-1.65 (4H, m), 1.62-1.38 (2H, m), 1.27 (6H, s)。

【0262】実施例1 (46)

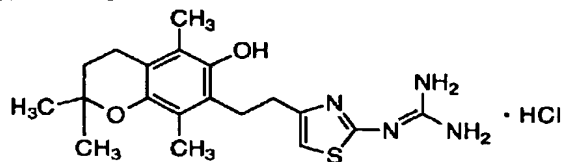
【化136】



【0263】TLC: Rf 0.37 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 20: 2: 1)、
NMR (CD₃OD): δ 6.69 (1H, s), 3.60 (3H, s), 2.75-2.53 (6H, m), 2.17 (3H, s), 2.12 (3H, s), 1.83-1.65 (4H, m), 1.60-1.38 (2H, m), 1.23 (6H, s)。

【0264】実施例1 (47)

【化137】



【0265】PCT出願番号JP95/294号明細書に記載されている、7-(2-メトキシカルボニルエチル)-6-メトキシメチルオキシ-2, 2, 5, 8-テトラメチルクロマンを用いて、参考例8→参考例9→実施例1と同様に操作して、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

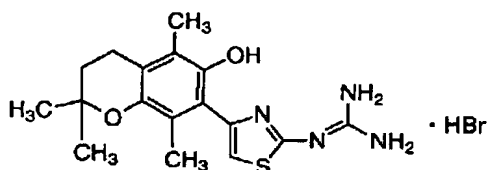
TLC: Rf 0.43 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 15: 2: 1)、

NMR (CDCl₃+CD₃OD): δ 8.31-8.03 (1H, br), 6.74 (1H, s), 3.07-2.91 (2H, m), 2.91-2.72 (2H, m), 2.62 (2H, t), 2.12 (3H, s), 2.08 (3H, s), 1.80 (2H, t), 1.28 (6H, s)。

【0266】実施例1 (48)

【化138】

(50)

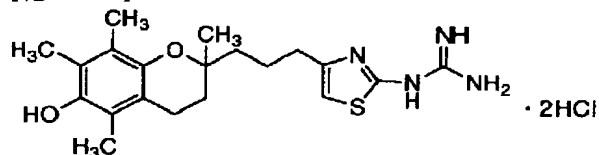


【0267】PCT出願番号JP95/294号明細書に記載されている、7-アセチル-6-メトキシメチルオキシ-2, 2, 5, 8-テトラメチルクロマンを用いて、参考例10→参考例13→参考例14→実施例1と同様に操作して、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

【0268】TLC: Rf 0.56 (クロロホルム: メタノール: 酢酸=30:4:1)、
NMR (DMSO-d₆): δ 11.87(1H, brs), 8.17(4H, brs), 7.46(1H, brs), 7.15(1H, brs), 2.61(2H, t), 2.06(3H, s), 1.87(3H, s), 1.76(2H, t), 1.25(6H, s)。

【0269】実施例1 (49)

【化139】

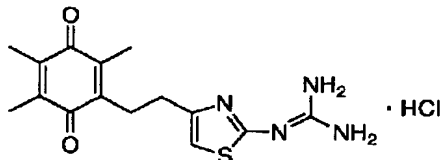


【0270】特開平3-204874号明細書に記載されている、2-(3-カルボキシプロピル)-2, 5, 7, 8-テトラメチル-6-メトキシメチルオキシクロマンを用いて、参考例8→参考例9→実施例1と同様に操作して、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

【0271】TLC: Rf 0.42 (酢酸エチル: 酢酸: 水=20:2:1)、
NMR (DMSO-d₆): δ 12.30(1H, brs), 8.27(4H, brs), 7.37(1H, brs), 6.86(1H, s), 2.59(2H, t), 2.04(3H, s), 2.01(3H, s), 1.97(3H, s), 1.9-1.6(4H, m), 1.6-1.3(2H, m), 1.16(3H, s)。

【0272】実施例1 (50)

【化140】



【0273】参考例21で製造した化合物を用いて、参考例8→実施例1と同様に操作して、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

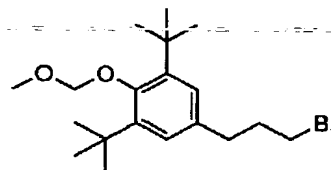
TLC: Rf 0.51 (酢酸エチル: 酢酸: 水=12:2:1)、

NMR (DMSO-d₆): δ 12.44(1H, brs), 8.29(4H, brs),

6.93(1H, s), 2.9-2.6(4H, m), 1.95(6H, s), 1.84(3H, s)。

【0274】参考例26

【化141】

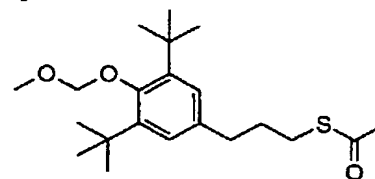


【0275】参考例3で製造した化合物を用いて参考例6と同様にして製造した、3-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシメチルオキシフェニル)プロパノール (1.53 g) の塩化メチレン溶液 (50 ml) に、トリフェニルホスフィン (1.57 g)、炭酸水素ナトリウム (1.26 g) および四臭化炭素 (2.49 g) を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム、水および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をヘキサン-酢酸エチルで洗浄し、得られたろ液を濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:10) で精製して、下記の物性値を有する標題化合物 (1.46 g) を得た。

TLC: Rf 0.58 (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:10)。

【0276】参考例27

【化142】

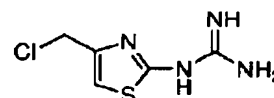


【0277】参考例26で製造した化合物 (1.46 g) のアセトン溶液 (10 ml) に、チオ酢酸ナトリウム (676 mg) を加えた。混合物を4時間還流した。反応溶液を冷却後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:30) で精製して、下記の物性値を有する標題化合物 (1.45 g) を得た。

TLC: Rf 0.38 (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:10)。

【0278】参考例28

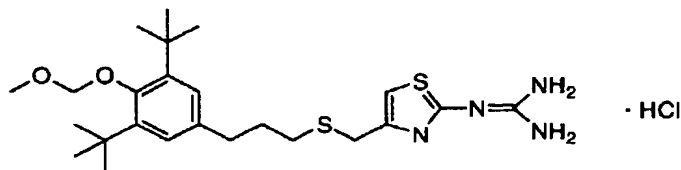
【化143】



【0279】アミジノチオウレア (1.68 g) のアセトン

(51)

懸濁液 (7.5 ml) に、1, 3-ジクロロアセトン (1.8 g) のアセトン溶液 (6 ml) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。析出した結晶をアセトンで洗浄し、エタノールで再結晶し、下記の物性値を有する標題化合物 (1.61 g) を得た。

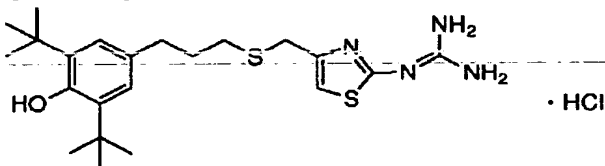


【0281】エタノール (5 ml) に、ナトリウム (46 mg) をアルゴン下で、少しずつ加え、溶解するまで攪拌した。調製したエトキシナトリウムのエタノール溶液に、参考例27で製造した化合物 (366 mg) のエタノール溶液 (5 ml) を、0℃、アルゴン下で加えた。混合溶液を0℃で30分間攪拌した。反応溶液に、参考例28で製造した化合物 (114 mg) のエタノール溶液 (5 ml) をゆっくり滴下した。混合溶液を室温で3時間攪拌した。さらに、参考例28で製造した化合物 (100 mg) のエタノール溶液 (5 ml) を滴下した。混合溶液を室温で16時間攪拌した。析出物を濾去し、ろ液を濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィ (クロロホルム：メタノール=30：1→10：1) で精製して、下記の物性値を有する標題化合物 (480 mg) を得た。

【0282】TLC：Rf 0.85 (クロロホルム：メタノール：酢酸=15：2：1)、
NMR (CDCl₃)：δ 7.04(2H, s), 6.33(1H, s), 4.88(2H, s), 3.63(3H, s), 2.63(2H, t), 2.53(2H, t), 1.88(2H, quint), 1.78-1.55(2H, br), 1.43(18H, s)。

【0283】実施例2

【化145】



【0284】参考例29で製造した化合物 (450 mg) を参考例9と同様に操作して、下記の物性値を有する標題化合物 (408 mg) を得た。

TLC：Rf 0.30 (クロロホルム：メタノール=10：1)、

NMR (DMSO-d₆)：δ 12.85(1H, br), 8.35(3H, brs), 6.95(1H, s), 6.88(1H, s), 6.70(1H, s), 3.73(2H, s), 2.60-2.43(2H, m), 1.35(18H, s)。

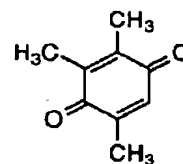
【0285】参考例30

【化146】

TLC：Rf 0.60 (クロロホルム：メタノール：酢酸=15：2：1)。

【0280】参考例29

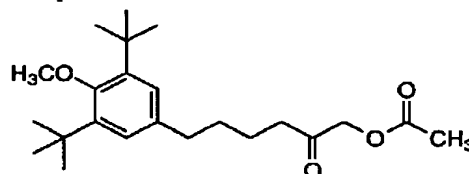
【化144】



【0286】2, 3, 5-トリメチルハイドロキノン (1.52 g) のTHF溶液 (80 ml) に、水 (80 ml) およびパラジウム (IV) アセテート (5.1 g) を加えた。混合物を30分間加熱還流した。反応混合物に、2N水酸化ナトリウムを加え、エーテルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮して、標題化合物 (1.32 g) を得た。

【0287】参考例31

【化147】



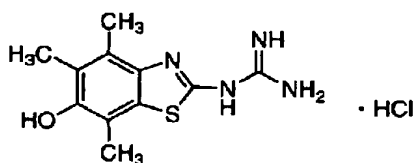
【0288】参考例11で製造した化合物を用いて、参考例7および参考例8と同様にして製造した、6-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニル)-α-クロロ-2-ヘキサノン (200 mg) および酢酸カリウム (111 mg) のアセトン溶液 (10 ml) を、65℃で17時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、酢酸エチルで希釈した。有機層を水および飽和食塩水を洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して、下記の物性値を有する標題化合物 (1.32 g) を得た。

TLC：Rf 0.33 (ヘキサノール：酢酸エチル=5：1)。

【0289】実施例3

【化148】

(52)

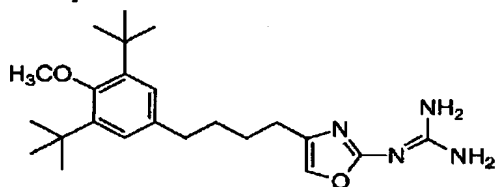


【0290】グアニジルチオウレア（520mg）のエタノール溶液（10ml）に、濃塩酸（0.134ml）を加えた。混合物に、参考例30で製造した化合物（1.32g）のエタノール溶液（20ml）を加えた。混合物を室温で2日間攪拌した。反応混合物をろ過し、結晶をアセトニトリルで洗浄した。ろ液を濃縮し、残留物をエタノールおよびエーテルで再結晶した。析出した結晶をアセトニトリル、エタノールおよびエーテルで順次洗浄し、乾燥して、下記の物性値を有する標題化合物（254mg）を得た。

【0291】TLC：Rf 0.18（クロロホルム：メタノール＝5：1）、
NMR（DMSO-d₆）：δ 12.6(1H, brs), 8.51(1H, s), 8.37(4H, s), 2.47(3H, s), 2.30(3H, s), 2.21(3H, s)。

【0292】実施例4

【化149】



- ・4-（4-（3，5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル）ブチル）-2-グアニジルチアゾール …5.0g
- ・繊維素グリコール酸カルシウム（崩壊剤） …0.2g
- ・ステアリン酸マグネシウム（潤滑剤） …0.1g
- ・微結晶セルロース …4.7g

【0296】製剤例2

以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5mlずつアンプルに充填し、常法により凍

【0293】参考例31で製造した化合物（170mg）およびジシアンジアミド（380mg）のジオキサン溶液（9ml）に、5N塩酸溶液（1.8ml）を加え、室温で20時間攪拌後、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル：*n*-ヘキサン＝1：10→5：1→クロロホルム：メタノール＝30：1→10：1）で精製して、下記の物性値を有する標題化合物（51mg）を得た。

【0294】TLC：Rf 0.50（クロロホルム：メタノール＝9：1）、

NMR（CDCl₃）：δ 7.03(2H, s), 6.92(1H, s), 5.95(4H, brs), 3.67(3H, s), 2.55(2H, t), 2.45(2H, t), 1.67(4H, m), 1.42(18H, s)。

【0295】

【製剤例】

製剤例1

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に50mgの活性成分を有する錠剤100錠を得た。

結乾燥し、1アンプル中20mgの活性成分を含有するアンプル100本を得た。

- ・4-（4-（3，5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル）ブチル）-2-グアニジルチアゾール …2.0g
- ・マンニトール …200mg
- ・蒸留水 …500ml

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 6

C07D 277/82

405/06

405/12

417/06

417/12

識別記号

庁内整理番号

233

233

311

311

F I

C07D 277/82

405/06

405/12

417/06

417/12

233

233

311

311

技術表示箇所

(53)

// A6 1 K 31/415

ABL
ABX
ACJ
ADP
ADU
AED
ABN
ACV31/42
31/425

A6 1 K 31/415

ABL
ABX
ACJ
ADP
ADU
AED
ABN
ACV31/42
31/425

